FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THESE

N° 1027

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Francine SANCHIS, née BERGER

le 13 Septembre 1939 à DIEPPE (S. Mme)

Externe des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MODIFICATIONS DU TRACTUS GENITAL SOUS L'ACTION DES DIFFERENTS PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS ESSAI DE MISE AU POINT CRITIQUE.

Travail du Service Central d'Anatomie-Pathologique de la Faculté de Médecine SAINT-ANTOINE.

***

Président : Mr. L. ORCEL, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P.

40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Francine SANCHIS, née BERGER

le 13 Septembre 1939 à DIEPPE (S. Mme)

Externe des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MODIFICATIONS DU TRACTUS GENITAL SOUS L'ACTION DES DIFFERENTS PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS ESSAI DE MISE AU POINT CRITIQUE.

Travail du Service Central d'Anatomie-Pathologique de la Faculté de Médecine SAINT-ANTOINE.

***

Président : Mr. L. ORCEL, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Buillard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LŒPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Broussais	MILLIEZ (P.)
Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHET (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie . . . . . VOURC'H (G.)

Pathologie chirurgicale . . . . . LAURENCE (G.)
— — . . . . . KUSS (R.)
— — . . . . . N...
à titre personnel . . . . . RAMADIER (J.)

Physiologie et pathologie obstétricales . . . . . MORIN (P.)

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale . . . . . MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) . . . . . DENOIX (P.)

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . . REDON (H.)
à titre personnel . . . . . BRÉHANT (J.)

Cliniques chirurgicales
- Beaujon . . . . . LORTAT-JACOB (J.-L.)
- — . . . . . BAUMANN (J.)
- Cochin . . . . . LÉGER (L.)
- Hôtel-Dieu . . . . . PATEL (J.)
- Saint-Antoine . . . . . GOSSET (J.)
- Salpêtrière . . . . . SICARD (A.)
- Tenon . . . . . OLIVIER (Cl.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . . ROUX (M.)

Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . . . . . POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis) . . . . . DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) . . . . . MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch) . . . . . PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon) . . . . . CAUCHOIX (J.)

Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré) . . . . . JUDET (R.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . . . . FÈVRE (M.)
à titre personnel . . . . . CHIGOT (P.-L.)

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . . DUBOST (Ch.)

Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) . . . . . MATHEY (J.)
à titre personnel . . . . . GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)

Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) . . . . . HUGUIER (J.)

Clinique obstétricale (Baudelocque) . . . . . LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine) . . . . . MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . . VARANGOT (J.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . . DAVID (M.)
à titre personnel . . . . . LEBEAU (J.)

Clinique ophtalmologique (Cochin) . . . . . BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu) . . . . . OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . . AUBRY (M.)

Clinique stomatologique (Salpêtrière) . . . . . CERNEA (P.)

Clinique urologique (Cochin) . . . . . ABOULKER (P.)
— — (Necker) . . . . . COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

Avec toute ma reconnaissance et mon affection.

A toi José

qui m'a encouragée dans la poursuite de mes études.

A mes Enfants

A mes Frère et Soeurs

A ma Famille

A mes Amis

A Monsieur le Professeur ORCEL

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

Avec ma reconnaissance et mon respect.

Au Docteur H. GIORGI

qui m'a aidée dans l'accomplissement de ce travail.

Avec ma reconnaissance et mon amitié.

INTRODUCTION

La contraception médicamenteuse orale s'est développée d'une façon très importante au cours de ces dernières années; les publications concernant les substances oestro-progestatives employées dans un but anticonceptionnel sont nombreuses.

Nous nous proposons ici d'étudier les modifications de l'endomètre sous l'influence des différents produits réputés anovulatoires en établissant clairement les formules chimiques et les dosages des corps entrant dans la composition de ces produits.

Nous ne parlerons pas ici des méthodes anticonceptionnelles empruntant les voies parentérales; elles sont encore très peu employées et n'ont pas à notre connaissance, fait l'objet de publications importantes.

Les spécialités orales étant très nombreuses nous avons dû nous limiter aux produits employés actuellement en France, aux USA, en Angleterre, en Italie, en Espagne, et en Allemagne.

Afin de faire un exposé cohérent nous rappellerons brièvement les principales notions connues à l'heure actuelle sur les déterminismes de l'ovulation, les différentes méthodes de contraception médicamenteuse orale utilisées, les effets des oestrogènes et des progestatifs (naturels et synthétiques) sur l'endomètre en particulier et la sphère génitale en général. Nous donnerons ensuite la classification chimique des corps entrant dans la composition des produits, la liste des spécialités avec leur dosage respectif.

Tout ceci étant précisé nous analyserons les résultats des biopsies d'endomètre sous anticonceptionnels que nous trouvons dans la littérature.

Puis nous étudierons les modifications de la sphère génitale en général sous ces produits.

Enfin, nous terminerons ce travail en analysant les mécanismes d'action des anticonceptionnels.

oOo

- I -

BREF RAPPEL DES DETERMINISMES DE L'OVULATION

Il est des déterminismes mécaniques et enzymatiques, qui sont discutés :

- variation de rapidité de la croissance de la paroi folliculaire, phénomènes vasculaires entraînant une nécrose, variation de pression du liquide folliculaire (II bis), digestion enzymatique de la paroi (89 bis).

Il est aussi des déterminismes hormonaux, en particulier hypophysaire; l'hypophyse est nécessaire au déclenchement de l'ovulation, elle agit par l'intermédiaire de la FSH, la LH et de la LT.

Une valeur du rapport $\frac{FSH}{LH}$ voisine de $\frac{100}{I}$ permettant l'ovulation.

Une "décharge ovulante de LH" est nécessaire à l'ovulation.

Mais le plus grand rôle est donné à l'hypothalamus (et c'est là que se placent les découvertes importantes des dernières années); l'hypothalamus intervient de façon combinée avec l'hypophyse :

"L'hypothalamus joue un rôle primordial dans l'ovulation; en effet, il reçoit des informations de la part des stéroïdes sexuels circulant grâce à des chémorécepteurs qui sont situés dans l'hypothalamus, il commande l'hypophyse grâce à des neuro-transmetteurs et l'hypophyse agit à son tour sur les ovaires" (GHNASSIA J.P. et MAUVAIS JARVIS P., 29 bis).

Ces chémorécepteurs sont situés dans l'aire préoptique, dans l'aire ventro-médiane et dans l'hypothalamus postérieur.

Les neuro-transmetteurs sont encore appelés neurhormones ou releasings-factors ou R.F., il existe un FSH-RF et un LH-RF.

Les stéroïdes sexuels circulants agissent sur les chémorécepteurs hypothalamiques par mécanisme de "feed-back", à faibles doses les stéroïdes stimulent, à fortes doses, ils inhibent l'ovulation, c'est le mode d'action des stéroïdes anti ovulatoires.

Les oestrogènes du produit anticonceptionnel suppriment la production de FSH-RF, les gestagènes s'opposent à la sécrétion de LH-RF; il n'y a donc pas ainsi de décharge ovulante de LH qui est indispensable à l'ovulation, cette théorie est en particulier admise par JAYLE (43).

Une explication du fonctionnement de l'hypothalamus a été donnée par "la théorie du double contrôle de la sécrétion des gonadotrophines" (29 bis); cette théorie a été prouvée expérimentalement.

Les stimuli agissant sur l'aire préoptique dans ce domaine sont :

- la lumière, les émotions (qui agissent par l'intermédiaire du cortex cérébral),
- le taux des stéroïdes circulants,
- le taux du rapport : $\frac{\text{oestrogène}}{\text{progestérone}}$

Il existe des relations entre les commandes hypothalamiques de FSH- et LH d'une part et de prolactine d'autre part :

- en général lorsqu'il y a lactation, il n'y a pas d'ovulation, ceci s'explique car "les mêmes facteurs qui inhibent l'inhibiteur de la prolactine, inhibent généralement les stimulateurs de gonadostimuline dans l'hypothalamus" (PAPIERNIK BERKHAUER, 79 bis)

De même il existe des relations entre les systèmes de commande hypothalamiques des gonadostimulines d'une part et de l'appetit d'autre part.

En effet, les relations entre anovulations et anorexies ou amaigrissements sévères sont connues.

Les mécanismes du contrôle hypothalamique de l'appétit sont encore mal définis.

Enfin d'autres glandes endocrines agissent sur l'ovulation et en particulier la corticosurrénale, la thyroïde, le pancréas, et l'épiphyse.

oOo

- II -

LES DIFFERENTES METHODES DE CONTRACEPTION MEDICAMENTEUSE ORALE EMPLOYEES ACTUELLEMENT (39)

Il existe actuellement quatre méthodes de contraception orale utilisant les oestro-progestatifs, les plus employées étant les trois premières méthodes.

a) - Association d'oestrogènes et de progestatifs :

La première méthode utilise en effet des produits formés de l'association d'un oestrogène synthétique et d'un progestatif, cette "pilule" est absorbée par la femme, chaque jour, du cinquième au vingt et cinquième jour du cycle; cette méthode est la plus employée, c'est aussi la plus ancienne.

b) - Progestatif seul :

Cette deuxième méthode, peu employée, consiste à absorber du cinquième au vingt cinquième jour du cycle un progestatif seul, sans l'association d'un oestrogène synthétique; cette méthode a été inaugurée peu de temps après la première.

c) - Méthode séquentielle :

Cette méthode est plus récente, puisqu'elle date de 1962 (32), elle consiste en ceci : la femme absorbe du cinquième au quinzième jour du cycle un oestrogène seul et du seizième au vingt et cinquième jour du cycle, elle absorbe ce même oestrogène associé à un progestatif; cette méthode semble plus près de physiologie normale de la femme puisqu'elle respecte le "rythme hormonal" de l'ovaire.

Il existe des variantes à cette méthode séquentielle suivant que l'on ajoute le progestatif à l'oestrogène plus ou moins tôt dans le cycle.

d) - Méthode des mini doses de progestatif seul :

Cette dernière méthode encore plus récente puisqu'elle ne date que de 1965 consiste à administrer à la femme pendant tout le cycle, à partir du premier jour du cycle une mini dose de progestatif seul, sans association d'oestrogène.

oOo

- III -

ACTION DES OESTROGENES

1 - ACTION DES OESTROGENES NATURELS

a) - sur l'endomètre (104)

Les oestrogènes "sont responsables de la prolifération de l'endomètre immédiatement après la menstruation" (104). Ils entraînent une prolifération très rapide de l'endomètre à partir du fond des glandes.

- du quatrième au neuvième jour du cycle normal, les oestrogènes donnent à l'endomètre l'aspect suivant :

. glandes étroites, rectilignes, mitoses rares, grande abondance de phosphatase alcaline dans le cytoplasme,

. le stroma est dense, compact,ses cellules sont souvent petites et allongées; il est peu vascularisé.

- du dixième au treizième jour :

. les glandes restent rectilignes et continuent à proliférer,

. l'épithélium est plus élevé, la lumière a tendance à s'élargir,

. les noyaux sont allongés, il existe d'assez nombreuses mitoses, on ne trouve pas de mucus et pas de glycogène; les phosphatases alcalines sont abondantes.

. le stroma est lâche, siège de quelques mitoses.

- du treizième au quatorzième jour :

. les glandes ont le même aspect mais sont plus grandes, il y a moins

de mitose épithéliale, les phosphatases alcalines ont tendance à diminuer de quantité dans le cytoplasme.

En CONCLUSION, nous pouvons dire que sur l'endomètre les oestrogènes déterminent une prolifération et ne déterminent pas de sécrétion.

b) - Action des oestrogènes sur la sphère génitale en général :

α- sur le col utérin (104)

HAMILTON a prouvé l'action des oestrogènes sur le col en démontrant la variation de la hauteur des cellules glandulaires sous l'action de taux variables d'oestrogènes.

Les oestrogènes d'une part diminuent le tonus de l'orifice interne du col, d'autre part agissent sur l'élaboration de la glaire cervicale.

Il fait en effet élaborer le mucus par les cellules glandulaires du col alors que l'effet de la progestérone est de provoquer la vidange de ce mucus vers la lumière du col.

Les oestrogènes font passer le mucus de 160 mg par jour en phase prémenstruelle à 300 mg au moment de l'ovulation.

La cristallisation de ce mucus prélevé en phase pré ovulatoire ou ovulatoire donne l'aspect classique de cristallisation "en feuille de fougère" et ces images de cristallisation sont considérées comme un critère d'activité oestrogénique.

Enfin les oestrogènes entraînent une diminution de la viscosité du mucus.

Ces transformations de la glaire cervicale sous l'influence des oestrogènes ont pour but de faciliter la pénétration des spermatozoïdes au niveau du col.

- En CONCLUSION : l'action principale des oestrogènes sur le col utérin est de provoquer la sécrétion d'une glaire abondante, claire et filante.

β - Action des oestrogènes sur le myomètre :

Les oestrogènes entraînent un accroissement du tonus du myomètre et une augmentation de la fréquence des contractions; ils provoquent de plus une importante synthèse du glycogène dans le muscle utérin et une augmentation de la quantité de l'eau interstitielle.

γ - Action des oestrogènes sur le vagin :

Le vagin est très sensible à l'action des oestrogènes, les modifications du frottis vaginal sous l'action des oestrogènes au cours du cycle normal sont les suivantes :

- au sixième et septième jour du cycle les oestrogènes ont commencé à agir; on trouve alors une quantité importante de cellules cyanophiles superficielles à gros noyau, les cellules sont disposées en petits amas ou isolées, elles sont peu plicaturées, on voit quelques cellules intermédiaires, les leucocytes sont nombreux.

- au huitième - onzième jour : l'action des oestrogènes est plus nette : augmentation de l'éosinophilie, les noyaux des cellules superficielles tendent à devenir pycnotiques; les cellules se dispersent; les polynucléaires sont peu abondants.

- au dousième, quatorzième jour : les noyaux pycnotiques deviennent de plus en plus nombreux, l'éosinophilie est très importante, les cellules sont nombreuses, dispersées, nettement isolées les unes des autres, il existe une disparition progressive des polynucléaires et de la flore vaginale.

δ - Action des oestrogènes sur les trompes :

Pour VOKAER "les oestrogènes entrainent une hypertonie et une hypercontractilité de la musculature tubaire".

Pour COHEN (11 bis) l'action suivante des oestrogènes sur les trompes n'est qu'une hypothèse : juste après l'ovulation, les oestrogènes inhiberaient la mobilité ciliaire et musculaire plus tard, ils augmenteraient la mobilité afin que l'oeuf migre dans l'utérus.

ξ - Action des oestrogènes sur les ovaires :

Pour COHEN (11 bis) classiquement les oestrogènes n'ont pas d'action sur les ovaires mais : "l'injection de folliculine à doses importantes à des animaux prépubères, pendant un temps très court, entraîne l'apparition du corps jaune dans les ovaires" (HELWEG, 1934).

Les oestrogènes peuvent prolonger l'existence fonctionnelle du corps jaune.

Enfin surtout l'administration de doses élevées d'oestrogènes entraine un arrêt de la maturation folliculaire et un blocage de l'ovulation avec la reprise de la fonction ovarienne dès l'arrêt de l'administration oestrogénique (VOKAER, 104) cette action des oestrogènes est utilisée dans les produits anticonceptionnels.

ζ - Action des oestrogènes sur la glande mammaire (104)

Le sein est très sensible à l'action des oestrogènes, les oestrogènes provoquent le développement des canaux galactophores, ils ont un rôle dans la croissance du mamelon et dans la répartition du panicule adipeux féminin.

L'hypothèse suivante a été émise, les oestrogènes inhiberaient l'action de la prolactine hypophysaire et empêcheraient donc la lactation de se produire, cette dernière action est employée pour arrêter la montée laiteuse dans le post-partum avec des oestrogènes synthétiques.

2 - ACTION DES OESTROGENES SYNTHETIQUES UTILISES DANS LES PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS.

Deux oestrogènes synthétiques seulement entrent dans la composition des anticonceptionnels oraux : il s'agit de l'éthinyl oestradiol et de son dérivé le méthoxy 3 éthinyl oestradiol ou mestranol.

Ces deux produits ont pratiquement les mêmes effets biologiques que l'oestradiol, hormone naturelle dont ils dérivent et à laquelle ils sont étroitement apparentés sur le plan chimique.

Tous les auteurs s'accordent pour dire que l'éthinyl oestradiol et le mestranol sont les deux oestrogènes synthétiques les plus actifs utilisables par voie orale :

- Pour FERIN (24) l'éthinyl oestradiol est par voie gastro intestinale la substance oestrogénique la plus active, il la considère 100 fois plus efficace que le Stilboestrol oestrogène synthétique bien connu, souvent pris comme référence.

- MIXSON (61) juge le mestranol vingt et cinq fois plus puissant que l'oestrone et dix fois plus que le stilboestrol.

- Pour G.A. OVERBEEK, L. MADJEREK et J. de VISSER (77) le mestranol, a per os, une activité environ égale à la moitié de celle de l'éthinyl oestradiol.

Si l'on compare mathématiquement les valeurs d'efficacité données à ces produits par ces différents auteurs, on trouve que ces valeurs ne concordent pas, mais il faut pour les interpréter se souvenir qu'il s'agit de comparaisons de tests où le jugement subjectif intervient.

Puisque l'éthinyl oestradiol et son dérivé le mestranol ont des actions voisines, nous les envisagerons simultanément.

a) - Action de l'éthinyl oestradiol et du mestranol sur l'endomètre :

Elle a été particulièrement étudiée par GENET et GUEGUEN (29) ils ont administré du mestranol à raison de quatre vingt gammas par jour du sixième au vingt et sixième jour du cycle et ont systématiquement pratiqué des biopsies d'endomètre entre le vingt et troisième et le vingt et sixième jour : ils ont trouvé :

- tubes glandulaires :
  - rectilignes,
  - de calibre variable, le plus souvent petit ou moyen,
  - à lumière régulière, arrondie,
  - cellules prysmatiques assez hautes,
  - rares mitoses.

- sécrétion : glandes non sécrétoires
- chorion : plus ou moins oedémateux,
- suffusions hémorragiques : exceptionnelles

Dans cette même étude GENET et GUEGUEN ont administré l'éthinyl œstradiol à raison de 50 gammas par jour dans les mêmes conditions que précédemment : sur 8 cas, ils ont trouvé 6 biopsies identiques aux précédentes et 2 biopsies présentant un endomètre lutéal (ce fait n'a pas été expliqué par les auteurs).

Nous pouvons donc conclure avec GENET et GUEGUEN que l'éthinyl oestradiol et le mestranol donnent à l'endomètre féminin un aspect de phase folliculaire.

L'auteur du dossier de l'éthinyl oestradiol des laboratoires Roussel (21) affirme que la prolifération de l'endomètre due à l'éthinyl oestradiol administré per os est identique à celle obtenue par l'alpha-oestradiol administré par voie parentérale.

Enfin FERIN, cité dans 208 D., a prouvé que l'on obtenait une "prolifération normale de l'endomètre" en administrant 0,01 mg d'éthinyl oestradiol par jour pendant 14 jours consécutifs dans la première partie du cycle.

b) - Action de l'éthinyl oestradiol et du mestranol sur la sphère génitale en général :

α) Sur la croissance de l'utérus

Ces corps accroissent le volume de l'utérus comme en témoigne le test du poids de l'utérus (77) : avec 0,15 µg de chacun de ces deux corps on obtient en effet une augmentation d'environ 50 % du poids de l'utérus.

De même BRINBERG et coll. (12) traitent par l'éthinyl oestradiol des femmes présentant des symptomes ménopausiques, ils obtiennent le développement de l'utérus et un écoulement sanguin dans 100 % des cas.

- sur les ovaires

Leur action est primordiale puisqu'ils bloquent l'ovulation.

Avant de décrire les effets de l'éthinyl oestradiol et du mestranol sur les ovaires, nous rappellerons quelques observations sur l'administration d'oestrogènes synthétiques en général car cette action des oestrogènes sur les ovaires joue un rôle capital dans le produit anticonceptionnel :

Les oestrogènes synthétiques stoppent la maturation des follicules, ceci est prouvé par les expériences suivantes :

- celle de ZONDEK (1940)(69) bien connue, qui administre à une femme jusqu'alors bien réglée et atteinte d'un cancer du sein généralisé 600 mg de benzoate d'oestradiol en intra musculaire : ZONDEK trouve à l'autopsie des ovaires ne renfermant ni corps jaune ni follicule.

celle de SCHOEKAERT et FERIN (1946) qui administrent des oestrogènes synthétiques en inclusions sous cutanées de pellet, et étudient leurs effets sur les ovaires féminins : ils observent une absence de maturation folliculaire, d'ovulation et de lutéinisation; ils démontrent de plus la réversibilité de ces lésions et le retour à un fonctionnement normal des ovaires dès que l'action de l'oestrogène disparaît.

- Action de l'éthinyl oestradiol sur les ovaires :

Elle a été étudiée par HONTELA (42) : il administre par voie orale 50 gammas d'éthinyl oestradiol par jour du 5e au 25e jour du cycle chez 36 femmes.

Il obtient la suppression de l'ovulation dans 83 % des cas chez les femmes normo oestrogéniques, chez les femmes hyper oestrogéniques il n'obtient pas d'effet sur l'ovulation.

Il explique ces faits de la manière suivante :

Chez une femme ayant un équilibre hormonal normal 50 gamma d'éthinyl oestradiol entraîne un changement de l'état neuro-hormonal qui pro-

voque la suppression de l'ovulation, par contre chez une femme sursaturée en oestrogènes endogènes, la même dose d'éthinyl oestradiol n'a pas d'effet.

- Action du mestranol sur les ovaires :

G.S. GREENWALD (77) a constaté que le mestranol employé à dose suffisante entraînait une atrésie folliculaire et de ce fait un effet anti ovulatoire.

G. SANCHEZ de RIVERA a particulièrement étudié l'action du mestranol sur les ovaires; il administre 0,15 mg de mestranol par jour à des femmes, il pratique ensuite une laparotomie au 3e mois, il trouve sur l'ovaire de nombreux follicules primordiaux, quelques follicules en voie de maturation, aucun corps jaune.

Avant de clore ce chapitre, nous rappellerons que l'action directe des oestrogènes et des progestagènes sur les ovaires est de plus en plus discutée, les travaux de ces dernières années prouvent que ces corps agissent très vraisemblablement au niveau de l'éminence médiane et du centre préoptique de l'hypothalamus, les oestrogènes supprimant la production de releasings factors (FSH RF) les gestagènes eux s'opposeraient à la sécrétion de (LH RF) (releasing factor agissant sur l'hormone lutéinisante), et ce ne serait que par l'intermédiaire de ces releasing factors que les oestrogènes et les progestatifs agiraient sur l'ovaire, les stéroïdes n'auraient donc pas d'action directe sur les ovaires (43).

- Action de l'éthinyl oestradiol et du mestranol sur le sein

Les données de la littérature ne donnent à notre connaissance que des résultats ayant trait à l'éthinyl oestradiol, non au mestranol.

L'éthinyl oestradiol inhibe la montée laiteuse, BRINBERG et coll. ont en effet obtenu une inhibition de la montée laiteuse grâce à l'éthinyl oestradiol dans 75 % des cas.

Dans ce but d'inhiber la montée laiteuse ce corps a été employé à doses variables selon les auteurs, soit à faible dose soit à forte dose.

JECCOATE et HARGREAVES (44) en Angleterre sont pour leur part, partisans des faibles doses, ils estiment en effet que l'administration de ce corps à fortes doses pendent peu de temps ne stoppe pas la montée laiteuse.

- IV -

ACTION DES CORPS PROGESTATIFS

I - ACTION DE LA PROGESTERONE NATURELLE

a) - Sur l'endomètre :

(11 bis) La progestérone détermine la transformation progestationnelle de la muqueuse, c'est-à-dire la dentelle utérine, cette transformation nécessite l'action préalable de la folliculine (c'est la synergie de succession) ceci pour des doses normales de progestérone, en effet pour des doses très supérieures, 10 fois plus grandes, on a obtenu chez la lapine, la dentelle utérine sans action préalable de la folliculine.

Pour des doses normales de progestérone, il existe de plus une synergie de simultanéité avec la folliculine, c'est-à-dire que l'action de la progestérone ne peut se prolonger que si l'endomètre est soumis en même temps aux sollicitations de l'oestradiol, cette synergie de simultanéité ne se manifeste que pour des valeurs définies du rapport $F/P = \frac{\text{folliculine}}{\text{progestérone}}$, si la valeur de ce rapport croît, on constate au contraire des phénomènes d'antagonisme.

Chez la femme, le rapport optimum F/P pour maintenir l'effet progestationnel est de 1/2 pour la synergie de succession et de 1/6 pour la synergie de simultanéité; les phénomènes d'antagonisme ont lieu pour un rapport :

$$\frac{F}{P} = \frac{2}{5}$$

Nous allons maintenant donner la description dela muqueuse utérine soumise à l'action de la progestérone ceci d'après VOKAER (104), que nous citons :

PROGESTATIFS	Pouvoir Progestatif	Pouvoir Oestrogénique	Doses en mg						
ACETATE DE CHLORMADINONE	+++	O	0,5						
			1,5						
			2						
			3						
17 ALPHA-ACETOXYPROGESTERONE	+		10 20						
ACETATE DE MEGESTROL	+++	⊖	4	Planovine (Novo) Planovin Validan (BDH.Pharm)					
			2			Nuvacon (BDH.Pharm)			
			1						
NORGESTRINONE		⊖	2	Planor (Roussel)					
ACETATE DE MEDROXYPROGESTERONE	+++	0	5	Ciclo-Farlutal (Farmitalia)					
			10	Provest (Upjohn)					
			4		Aliben (Pharmochimica)				
ALLYLOESTRENOL	++	≃⊖	5						
ETHINYL - 5 - ESTRENOLONE			5						
			2,5					O.V. 28 (Biosédra)	
NORETHISTERONE ou NORETHINDRONE	+++	+	5						
			3	Gynovlar 21 (Schering)					
			2				Orthonovum 2 (Ortho) Novinyl 2 (Syntex)		
			1				Orthonovum 1 (Ortho) Novinyl 1 (Syntex)		Orth (Orth
ACETATE DE NORETHISTERONE	+++	+	4	Anovlar (Schering) Anovid 21					
			2,5	Nolestrin (Parke et Davis) Etalontin					
			1	Nolestrin 1 (Parke et Davis) Minovlar ou Millianovlar (Schering)					
NORETHYNODREL	+++	+	10						
			4,925					Enidrel (Byla) Enovid E 5 (Searl)	
			3					Norolen (W.J. Rendell)	
			2,5						
DIACETATE D'ETHYNODIOL	+++	≃O	2						
			1						
LYNESTRENOL	+++	≃ O	5						
			2,5					Ovariostat Lyndiol 2,5 } Organon Noracycline (Ciba)	
				0,05 mg	0,06 mg	0,10 mg	0,05 mg	0,075 mg	0,0
				ETHYNYL-OESTRADIOL					M E
							ASSOCIATION OESTRO-PROGESTAT		
							Comprimés identiques du 5e au 25e jour du cycle		

LEGENDE

⊖ : pouvoir anti oestrogénique

≃ O : pouvoir oestrogénique très faible

≃ ⊖ : très léger. Pouvoir anti oestrogénique

							Nacenyl (Cassene)
					C. Queens (Lilly)		
				Ovopansine - Estirona Sequeens (Lilly)			
	Aconcept (Clevenot) Aconcen (Merck)						
						Gestafortine (Merck) Gestovis (Vister)	
			Serial (BDH.Pharm)				
						Gestanon (Organon)	
		Noravilina (Ciba)					
			Norquentiel (Gremy-Longuet)				
	Orthonovin 2 (Ortho)			Orthonovum Sequentiel } Ortho	Orthonovin - Sequential (Ortho)		
novin 1 o)							
		Enovid E 10 (Searl)			Feminor sequential (London-Rubber ind.)		
	Previson (Roussel) Conovid E (Searl)						
	Metrulène (Byla)				Feminor 21 (London-Rubber ind.)		
	Ovulen(Byla,Searl) - Metrulen M (Byla),- Ovulen 3S - Ovulen Novum (Byla)						
		Lyndiol 5 (Endopanc.) Anacyclin (Organon)					
0 mg	0,10 mg	0,15 mg	0,10 mg	0,08 mg	0,10 mg		
STRANOL			ETHINYL OESTRADIOL	MESTRANOL			
VE			TRAITEMENT SEQUENTIEL			PROGESTATIF SEUL	MINIDOSE DE PROGESTATIF SEUL

"la progestérone détermine diverses modifications connues sous le nom de phase sécrétoire".

- Phase sécrétoire ou oestro progestative (17e au 28e jour)

Cette phase, encore appelée improprement "lutéale" se caractérise par l'apparition de phénomènes intenses de sécrétion au niveau de l'épithélium glandulaire par d'importantes modifications de la forme et de la structure des glandes, par le développement progressif des artères spiralées et par la transformation déciduiforme du chorion superficiel.

L'endomètre s'épaissit et sa surface ondule légèrement.

a) - Phase sécrétoire post ovulatoire (17e au 25e jour)

Les noyaux arrondis de l'épithélium glandulaire regagnent la base des cellules qui deviennent progressivement cubiques, à leur pôle apical, cette fois s'accumulent d'abondants produits de sécrétion (mucus, glycogène, etc....) qui finissent par être expulsés dans la lumière des glandes qui deviennent de plus en plus sinueuses. Le chorion de son côté s'infiltre de liquide et vers le 18e, 19e jour d'importantes "flaques" d'oedème de plus en plus riches en protéines apparaissent en son sein. On y observe également d'assez nombreuses mitoses.

b) - Phase sécrétoire prémenstruelle 24e, 27e jour :

Les glandes se plissent progressivement au point que leur épithélium se voit soulevé par de véritables saillies en "coins" conjonctifs, ce sont les "épines conjonctives" qui donnent aux glandes l'aspect caractéristique "en dents de scie".

L'action synergique des oestrogènes et de la progestérone conjointement avec l'apparition des épines conjonctives, fait apparaître un gonflement des cellules superficielles du stroma.

Celles ci se chargent en lipides et mucopolysaccharides divers, à tel point que leurs cytoplasmes se rapprochent et donnent au chorion un aspect compact.

Cette différentiation déciduiforme, ou, pour certains auteurs, prédéciduénale du chorion atteint son apogée vers le 25e jour d'un cycle idéal de 28 jours. Tout au long de cette phase se différencient et se développent progressivement les pelotons d'artères spiralées (ou hélicines) autour desquelles la réaction déciduiforme est également très apparente.

La chute de la progestérone détermine l'involution des glandes"

- dans "l'exploration cyto hormonale", MORICARD décrit la façon dont il a reproduit l'action de la progestérone sur l'endomètre (62) et prouve que ces modifications sont dues à la progestérone.

Il obtient "la charge massive en glycogène" en injectant 150 mg de progestérone sur un utérus préalablement folliculinisé, l'auteur insiste sur le fait que cette charge massive en glycogène ne peut être obtenue avec des injections d'oestrogènes seuls, même à dose massive.

Il provoque artificiellement l'oedème du chorion en injectant "100 mg de progestérone sur un utérus préalablement folliculinisé par l'action de 30 mg de benzoate d'oestradiol".

Il obtient la différenciation des artères spiralées 6 jours après avoir injecté en une seule fois 200 mg de progestérone sur un utérus folliculinisé au préalable.

Enfin MORICARD constate que pour obtenir des épines conjonctives, il faut des doses plus importantes de progestérone.

L'auteur pense qu'on ne peut les obtenir uniquement avec de la folliculine et conclue que ces épines conjonctives sont "ainsi spécifiques d'un équilibre oestradiol progestérone".

b) - <u>Actions de la progestérone naturelle sur la sphère génitale en général</u> :

α- <u>Action sur le col utérin</u> :

Pour VOKAER (104) "l'action de la progestérone a pour effet de provoquer la vidange du mucus vers la lumière cervicale".

- Pour R. PALMER, la glaire filante disparaît sous l'action inhibitrice de la progestérone, il faut alors que le rapport P/F (progestérone/folliculine) soit compris entre 5/2 et 10/2.

Pour COHEN et coll. (11 bis) la progestérone agit spécifiquement sur l'excrétion du mucus et agit synergiquement avec les oestrogènes sur le maintien de l'élaboration du mucus.

De plus pour ces derniers auteurs, la progestérone entraîne la fermeture de l'orifice cervical externe et augmente le tonus de l'isthme utérin.

β- Action sur le myomètre :

La progestérone a une action inhibitrice sur la contractilité utérine, alors que les oestrogènes provoquent des contractions du myomètre; il y a là antagonisme entre les deux hormones.

γ- Action sur le vagin :

Pour décrire cette action nous citerons VOKAER (104) : au cours de la phase progestinique (17e au 27e jour) "les phénomènes ébauchés au cours de la période immédiatement post ovulatoire s'intensifient".

Les index continuent à diminuer, les plicatures qui atteignent un plus grand nombre de cellules se marquent de plus en plus, le nombre des leucocytes augmente et les placards des cellules s'épaississent. Le frottis prend souvent un aspect "sale"; le mucus, réparti en gros grumeaux, adhère aux placards épithéliaux et parfois les "cimente"; les cellules superficielles éosinophiles à noyau pycnotique cèdent donc progressivement la place aux cellules superficielles cyanophiles à noyau pycnotique, puis aux éléments superficiels cyanophiles à gros noyau".

"L'action de la progestérone est caractérisée par la plicature cellulaire qui, sans lui être spécifique, est néanmoins lorsqu'elle est massive, un signe de présomption, par la diminution des indices caryopicnotiques et éosinophiles, par la desquamation sous forme de placards et par l'apparition de leucocytes".

δ- Action sur les trompes :

D'après COHEN (11 bis) la progestérone :

- entraîne un aspect sécrétoire prémenstruel de l'épithélium tubaire.
- diminue le tonus et l'excitabilité de la musculature de la trompe; la contractilité de la trompe persistant sous son action.

ζ - Action sur les ovaires :

La littérature portant sur l'action de la progestérone sur les ovaires ne semble pas être étendue; nous savons cependant, et ceci est capital (11 bis) que des injections de progestérone empêchent la maturation folliculaire et la ponte ovulaire (ceci a conduit aux produits anovulatoires).

η - Action sur les glandes mammaires :

Cette action est variable suivant les espèces (11 bis) chez la femme, la progestérone donne une hyperplasie des acini, ceci nécessitant l'action préalable de la folliculine.

2 - ACTION DES PROGESTATIFS DE SYNTHESE SUR L'ENDOMETRE

Nous allons maintenant exposer les notions trouvées dans la littérature en ce qui concerne l'action des progestatifs sur l'endomètre, ces progestatifs étant employés seuls, en dehors de toute association à un oestrogène de synthèse.

a) - Les dérivés de la progestérone :

- L'acétate de médroxy progestérone :

BORY (11) a particulièrement étudié l'action de l'acétate de médroxy progestérone sur l'endomètre.

Il administre ce corps pendant 4 à 7 jours, puis pratique 10 biopsies d'endomètre, sur ces 10 biopsies 4 sont peu interprétables, 6 cas sont intéressant, sur ces 6 cas, 5 montrent une "action lutéale satisfaisante ou intense" et parmi ces derniers, l'un donne cette action avec une dose relativement faible (20 mg par jour), le 6e cas est un échec.

- L'acétate de chlormadinone :

GENET et GUEGUEN (90) étudient son action à des doses variables; ils administrent ce produit du 6e au 26e jour soit à la dose de 2 mg par jour, soit à la dose de 4 mg par jour, puis pratiquent des biopsies d'endomètre entre le 23e et le 26e jour du cycle : à la dose de 2 mg par jour (8 cas) :

- tubes :
  - rares, rectilignes,
  - petits calibres
- sécrétion :
  - pas de sécrétion (5 cas)
  - légère activité sécrétoire (3 cas)
- chorion :
  - abondant, polymorphe,
  - aspect déciduiforme (4 cas)
- petites hémorragies (3 cas)

à la dose de 4 mg par jour :

- tubes : glandes au repos (sauf 2 cas)
- chorion : pas d'aspect diciduiforme
- hémorragies discrètes (2 cas)

Nous pouvons donc conclure avec l'auteur que sous l'action de la chlormadinone, l'endomètre prend un aspect hypotrophique, les glandes deviennent non fonctionnelles et que par contre, on note un développement du chorion, que l'on trouve parfois une transformation déciduiforme plus ou moins marquée.

MARTINEZ, cité par SOUTOUL (93) étudie 3779 cycles chez 764 femmes ayant absorbé 0,5 mg de chlormadinone acétate de façon continue, tous les jours du cycle; il pratique les biopsies d'endomètre, sous traitement, pendant la deuxième partie du cycle, il trouve les résultats suivants :

- aspect sécrétoire, irrégulier : 35 % des cas
- aspect irrégulier : 17 % des cas
- aspect proliératif : 12 % des cas
- endomètre de type inactif : 6 % des cas

SOUTOUL en France pratique la même expérience à échelle beaucoup plus réduite puisqu'il ne travaille que sur 45 sujets, il trouve des résultats analogues.

Malgré les résultats de ces biopsies la contraception a été très nettement positive; on peut donc conclure avec MARTINEZ que dans ce cas, elle n'a pas été obtenue par blocage de l'ovulation mais par d'autres mécanismes, en particulier par les modifications de la glaire cervicale (comme nous le verrons dans un chapitre ultérieur).

b) - Les dérivés de la 19 nortestostérone :

- La noréthistérone ou Norethindrone --

GRASSET et GAUTHIER (34) administrent ce produit à 18 femmes pendant 20 jours à partir du 4e jour des règles à la dose de 10 mg par jour, les biopsies d'endomètre montrent :

- un endomètre stopé au "stade d'imprégnation oestrogénique faible"
- l'absence de glycogène
- l'absence de vaisseau spiralé

Ils pratiquent d'autres biopsies 3 mois après l'arrêt du traitement et trouvent alors :

"un endomètre au stade folliculo lutéinique avec reprise de l'ovulation".

Donc la Norethindrone bloque l'endomètre au stade folliculaire, cette action étant réversible.

b) - La Noréthynorel

Les mêmes auteurs expérimentent le Norethynodrel chez 8 femmes à la dose de 10 mg par jour du 4e au 24e jour du cycle (36), ils pratiquent des biop-

sies d'endomètre entre le 21e et le 23e jour du cycle, ils obtiennent dans les 3/4 des cas des endomètres dont l'évolution a été stoppée au stade folliculinique, ils sont même parfois atrophiques, le dernier 1/4 des cas correspond à un "stade folliculinique intermédiaire".

GARCIA, PINCUS et ROCK aboutissent aux mêmes conclusions que GRASSET (30).

Nous pouvons donc conclure avec ce dernier que le noréthynodrel et la Noréthindrone entraînent les mêmes modifications de l'endomètre.

- Le diacétate d'éthynodiol :

NETTER et coll. 65) administrent ce produit d'abord en traitement de courte durée,soit 2 comprimés par jour pendant 6 à 8 jours, ils obtiennent en général de petits fragments d'endomètre :

- tubes :
  - . béants
  - . non dentelés
  - . épithélium normal en hauteur
  - . noyaux souvent pycnotiques
- sécrétion : diminuée
- chorion :
  - . oedémateux
  - . rare décidualisation
- artérioles spiralées : pratiquement inexistantes.

Ils pratiquent aussi des traitements de longue durée avec ce même corps et dans ces cas ils constatent l'absence de muqueuse endométriale.

c) - Les dérivés de la 3 desoxy 19 nortestérone :

- Le lynestrénol :

VOKAER, cité par GOIRAN (30) administre de façon prolongée 5 mg par jour de ce corps du 5e au 25e jour du cycle, il obtient dit-il :

. une atrophie endométriale plus tardivement qu'avec les autres norstéroïdes,

. un chorion qui de lâche et oedémateux prend plus tardivement un aspect pseudo décidual.

. des phénomènes vasculaires intenses avec formation de grands lacs veineux pouvant affleurer la muqueuse.

Donc les mêmes effets que la plupart des progestatifs, mais survenant un peu plus tardivement.

d) - Progestatifs entièrement synthétiques :

- La Norgestriénone

Ce corps a particulièrement été étudié par NETTER (64) qui l'administre à raison de 5 mg par jour du 5e au 25e jour du cycle à 20 malades atteintes de diverses affections gynécologiques, il obtient des endomètres :

- entièrement atrophiés puisque dans 12 cas on ne trouve aucun fragment d'endomètre à la biopsie.

- dans 4 cas, il trouve une sécrétion glandulaire reconnaissable,

- dans 3 cas, il trouve un "stade folliculinique hypoplasique, non sécrétoire"

Là encore donc c'est l'atrophie qui domine, on obtient parfois un stade folliculinique et dans les rares cas où l'on trouve une sécrétion glandulaire, elle est extrêmement diminuée.

- CONCLUSIONS

L'étude de ces biopsies nous a donc montré qu'en dehors des cas où ils sont administrés en "mini doses" continue (dose inférieure à 1 mg par jour) tous les progestatifs donnent à peu près les mêmes modifications de l'endomètre à quelques variantes près; c'est-à-dire :

. une atrophie de la muqueuse, ou tout au moins un blocage de celle-ci au stade folliculinique.

LES MODIFICATIONS DE L'ENDOMETRE SOUS L'INFLUENCE DES DIFFERENTS PROGESTATIFS DE SYNTHESE UTILISES SEULS

	TUBES GLANDULAIRES	SECRETION	CHORION	VAISSEAUX SPIRALES
Acetate de Chlormadinone 2 mg	Rares, rectilignes Petits calibres	Pas de sécrétion ou légère activité sécrétoire	Abondant Aspect déciduiforme parfois	Pas de vaisseaux spiralés
4 mg	Tubes au repos	Pas de sécrétion	Pas d'aspect diciduiforme	
Norethynodrel	3/4 des cas St.folliculinique, 1/4 des cas St folliculinique interméd.			pas de vaisseaux spiralés
Norethisterone ou Norethyndrone	Stade d'imprégnation oestrogénique faible	Pas de sécrétion		pas de svaisseaus spiralés
Diacétate d'Ethynodiol Traitement court	béants, rectilignes épith. normal en hauteur Noyaux souvent pycnotiques	diminuée	oedémateux Rare décidualisation	pratiquement inexistant
Traitement prolongé	Absence de muqueuse			
Lynestrenol	Atrophie endométriale		D'abord lâche et oedémateux, puis aspect pseudodécidual	
Norgestrienone	Muqueuse très atrophiée Souvent absente, parfois St folliculinique hypoplasique	Sécrétion très rare		

25 bis

. un oedème du chorion avec parfois aspect de pseudo décidualisation,

. des artérioles spiralées le plus souvent absentes.

Ces modifications étant le plus souvent réversibles après l'arrêt du traitement.

II - ACTION DES PROGESTATIFS DE SYNTHESE (entrant dans la composition des anticonceptionnels) sur LA SPHERE GENITALE EN GENERAL.

Disons d'emblée que les données de la littérature dans ce domaine sont peu nombreuses et fragmentaires, cette étude sera donc obligatoirement incomplète.

1 - Action des progestatifs de synthèse sur les ovaires

- Lynestrenol :

FERIN (23) rapporte que des biopsies ovariennes ont été pratiquées après administration de lynestrenol à la dose de 5 mg par jour de façnn continue pendant plusieurs mois, ces biopsies ont montré :

- l'absence de follicules murs et de corps jaune récent,

- quelques rares follicules cavitaires semblant normaux, de diamètre inférieur à 3 mm (les theques internes de ces follicules étaient peu secrétoires et présentaient souvent une hémorragie annulaire notable)

- des follicules primaires et secondaires normaux.

G. SANCHEZ de RIVERA (80) administre du Lynestrenol seul pendant 2 ou 3 cycles, puis fait une laparotomie, il trouve des ovaires présentant de nombreux follicules primordiaux, peu de follicules en voie de maturation, aucun corps jaune.

- Norethindrone

GRASSET et GAUTHIER étudient ce corps, ils ne pratiquent pas de biopsie ovarienne au cours de traitement mais constatent 3 mois après

la fin de celui-ci (en intervenant chirurgicalement sur la sphère génitale) "l'absence de régression des follicules de l'ovaire" chez des femmes traitées par 10 mg par jour de noréthindrone du 4e au 25e jour du cycle.

FERIN nous rapporte de plus (23) que des biopsies ovariennes ont été faites après traitement par 10 ou 20 mg de norethindrone par jour et qu'elles ont montré l'absence de corps jaune.

- Norgestrienone :

Pour ce corps, nous ne possédons pas de biopsie ovarienne, mais les dosages hormonaux effectués chez des femmes soumises à 5 mg de Norgestrionone employé seul du 5e au 25e jour du cycle, ont montré le blocage de l'ovaire dans tous les cas :

- en effet, on ne retrouve jamais de pregnandiol dans les urines et le taux d'oestrogènes, situés entre 6 et 20 µg sont diminués de 50 % par rapport à la normale (ces dosages ont été faits entre le 20e et le 25e jour du cycle).

Enfin FERIN rapporte que des biopsies ovariennes ont prouvé l'absence de corps jaune pour les progestatifs suivants :

- Norméthandrolone aux doses de 10 mg et 5 mg par jour,
- Acétate de Noréthistérone aux doses de 12 mg, 10 mg, 6 mg et 2 mg par jour.

- Conclusion :

Ces données partielles concernant l'action sur l'ovaire des progestatifs isolés tendant à prouver que le plus souvent ces corps entraînent :

- l'absence de corps jaune,
- la raréfaction des follicules en voie de maturation et que vraisemblablement, comme pour la noréthindrone, cette action est réversible.

2 - Action des progestatifs employés seuls sur la glaire cervicale.

Pour NETTER les norstéroïdes, comme la progestérone suppriment la sécrétion de la glaire cervicale (68).

FERIN note que lors de l'administration continue de Lynestrenol isolé il observe les faits suivants :

- la glaire cervicale :
  - . est riche en cellules endocervicales ou leucocytaires
  - . est peu abondante, visqueuse,
  - . cristallise mal et très peu.
- les tests post coitaux retrouvent rarement des spermatozoïdes mobiles et quand ils existent, ces spermatozoïdes ont des mouvements lents.

BORY (11) constate qu'après administration pendant 4 à 8 jours d'acétate de medroxy progestérone, il existe "un blocage de la glaire cervicale avec disparition de la cristallisation".

NETTER et coll. (65) étudient les effets sur la glaire cervicale du diacétate d'éthynodiol employé seul, ils obtiennent de façon constante une disparition de cette glaire.

- Conclusion :

Là encore, nos références sont peu nombreuses mais elles concordent toutes, il semble que les progestatifs synthétiques employés seuls diminuent ou bloquent les sécrétions de la glaire cervicale.

3 - Action des progestatifs de synthèse sur le vagin ;

FERIN (23) rapporte qu'au cours de traitement par le lynestrénol isolé la cytologie vaginale est le plus souvent de type lutéal "avec cellules cyanophiles, plissées à noyau vésiculaire avec parfois, abondance de cellules naviculaires".

SCHOCKAERT et MOULINASSE (1963) cités par FERIN (23) trouvent également des frottis vaginaux de type lutéal lors de traitement par l'acétate d'éthynodiol.

GRASSET et GAUTHIER (34) entreprennent des traitements cycliques du 4e au 25e jour par la noréthindrone à la dose de 10 mg.

Ils trouvent des indices pycnotiques et acidophiliques très nettement abaissés, et ne retrouvent jamais "les critères habituels de la lame dite ovulatoire".

Dans son étude sur la norgestrienone employée seule (64) l'auteur note seulement une évolution de la cytologie vaginale vers les couches profondes avec tendance à l'atrophie.

Enfin MAGNIER (50) sans citer de progestatif précis, affirme que les Norstéroïdes entraînent des actions anti-oestrogéniques :

- disparition de l'index éosinophile,
- chute de l'index caryopicnotique
- apparition d'un index d'atrophie

Pour cet auteur, l'atrophie vaginale entraînée par ces corps utilisés seuls, serait irréversible.

- Conclusion :

Nous voyons d'après ces données succinctes que les progestatifs synthétiques employés seuls :

1 - font disparaître les caractères cycliques du vagin correspondant à l'ovulation,

2 - entraînent une chute des index pycnotiques et acidophiliques,

3 - que sous leur action le vagin tend à s'atrophier.

oOo

- V -

a) - FORMULES CHIMIQUES DES CORPS ENTRANT DANS LA COMPOSITION DES OESTRO-PROGESTATIFS DE SYNTHESE ET LEUR PLACE DANS LA CLASSIFICATION GENERALE.

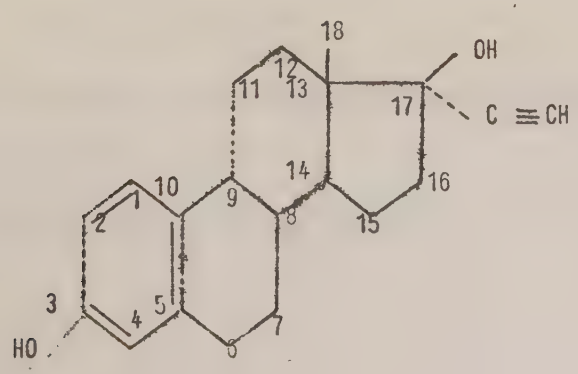
Nous avons vu dans un chapitre précédent, que les contraceptifs étaient formés soit de l'association d'un oestrogène et d'un progestatif de synthèse, soit d'un progestatif de synthèse seul; nous allons maintenant exposer les formules de ces produits et montrer à quelle famille chimique ils appartiennent.

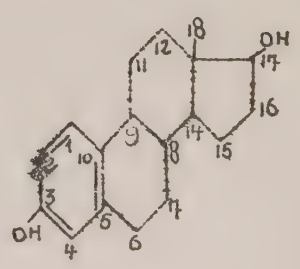
1 - Les oestrogènes (23)

Pour les oestrogènes, le problème est simple, en effet, il n'existe que deux oestrogènes synthétiques entrant dans la composition des contraceptifs, il s'agit de l'éthy-oestradiol et de son dérivé le mestranol ou "methoxy 3 ethinyl oestradiol".

Ces deux produits sont au point de vue pharmacologique des "oestrogènes semi-artificiels" car ils dérivent de l'oestradiol, oestrogène naturel, par l'introduction en 17 alpha d'un radical porteur d'une triple liaison.

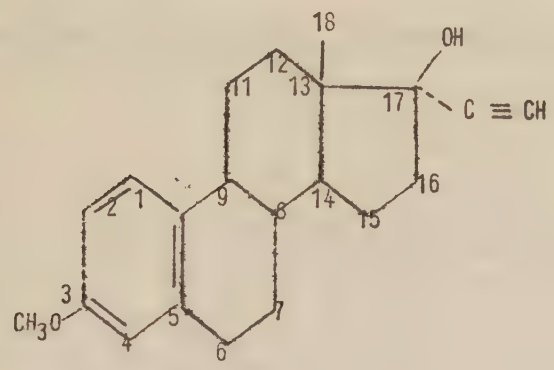
- FORMULE DE L'ETHYNIL OESTRADIOL





En remplaçant en C3 le radical OH par le radical, CH_3O, on obtient le méthoxy 3 éthynil oestradiol ou mestranol :

MESTRANOL

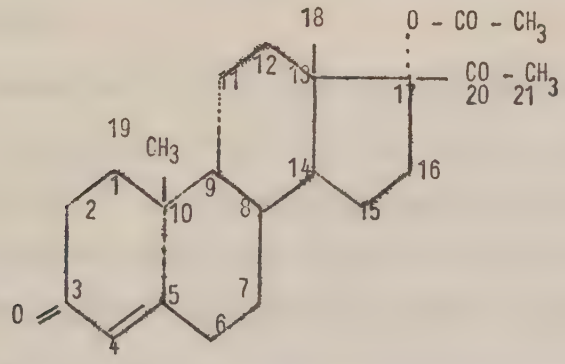


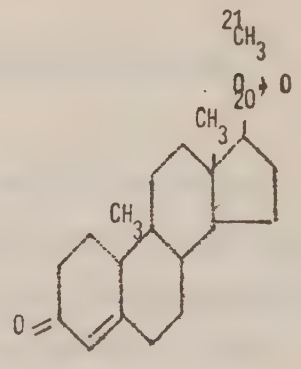
2 - Les progestatifs de synthèse (101)

Les progestatifs de synthèse qui entrent dans la composition des anticonceptionnels sont beaucoup plus variés, ils appartiennent à plusieurs familles chimiques :

A - Les dérivés de la progestérone :

a) - La 17 alpha acetoxy progestérone :





Ce corps est peu utilisé, entre dans la composition du "gestovis", contraceptif utilisé en Italie.

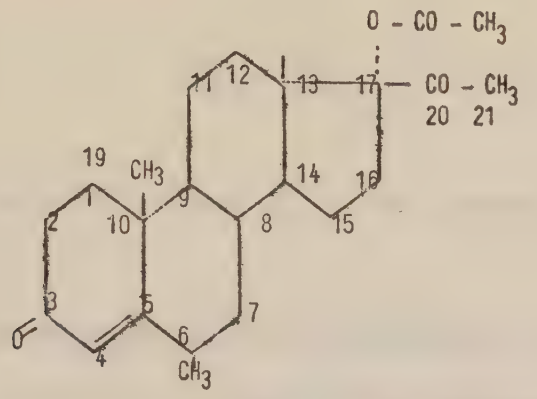
Ce corps a un faible pouvoir progestatif.

b) - L'acétate de 6 alpha méthyl hydroxy progestérone ou acétate de médroxy progestérone :

Ce corps dérive du précédent par la méthylation en 6 alpha.

Il est surtout employé aux U.S.A. ("provest") et en Italie ("Aliben" et "cyclofarlutal").

Voici la formule :



ACETATE DE MEDROXY PROGESTERONE

Ce corps possède une puissante action progestative, une activité oestrogénique nulle, mais une certaine action androgénique.

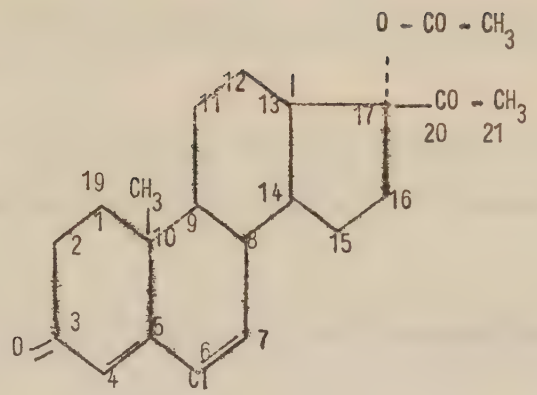
c) - L'acétate de 6 déhydro 6 chloro 17 alpha acétoxy progestérone ou acétate de chlormadinone :

C'est un dérivé halogèné de la progestérone; il dérive de la 17 alpha acétoxyprogestérone par l'introduction d'un atome de chlore en position 6 (ce qui multiplie par 30 l'activité de la 17 alpha acétoxyprogestérone) et par l'adjonction d'une double liaison supplémentaire en D6 (ce qui accroît encore son activité), il en résulte que c'est un des agents progestatifs les plus puissants actuellement.

Il est souvent utilisé dans les produits anticonceptionnels "nacenyl" en France, "aconcept" en France et en Allemagne, "C-queens" aux U.S.A. et en Angleterre, "Ovopansine" en Espagne, "Estirona" en Allemagne.

- SA FORMULE :

ACETATE DE CHLORMADINONE

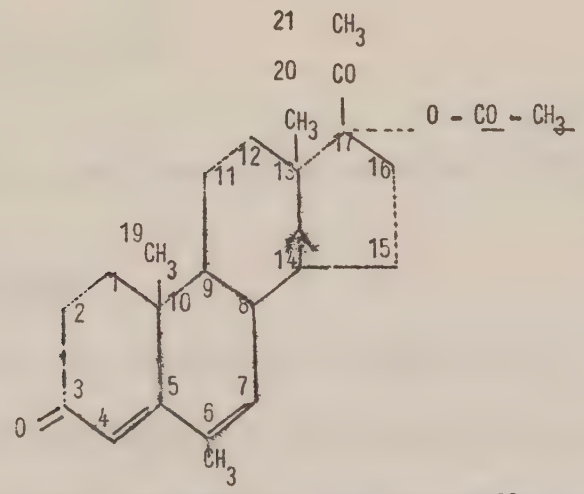


Ce corps est un puissant progestatif, il est dépourvu d'action oestrogénique et androgénique.

d) - L'acétate de megestrol : 6 méthyl 6 dehydro 17 acétoxy progestérone:

C'est un dérivé estérifié de la progestérone naturelle, il entre dans la composition de la "planovine", du "validan" (Espagne, Angleterre), du "Nuvacon" (Angleterre) et du "serial" (Espagne, Angleterre).

ACETATE DE MEGESTROL



Ce corps possède un puissant effet progestatif, n'a pas d'effet oestrogénique, est même doué d'une certaine activité anti oestrogénique, n'a pas d'effet androgène.

B - LES DERIVES DE LA TESTOSTERONE

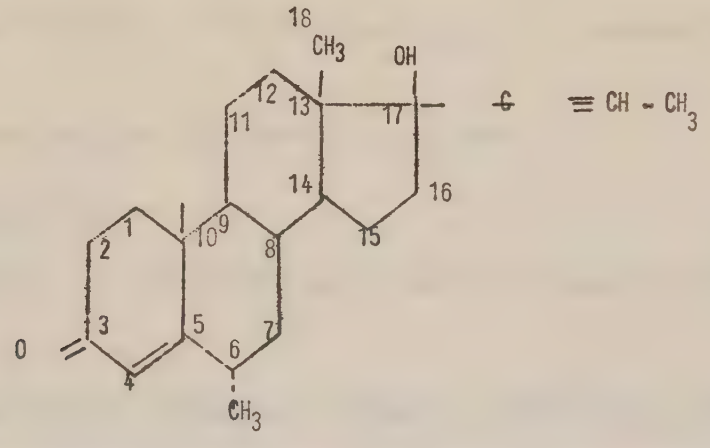
Il s'agit essentiellement de la Dimethistérone ou 6 alpha 21 dimethylethistérone.

qui dérive de l'ethistérone ou ethinyltestostérone, elle est 11 fois plus puissante que cette dernière, c'est un bon progestatif qui n'a aucun effet toxique.

Elle entre dans la composition de "l'oracon", anti conceptionnel utilisé aux U.S.A.

SA FORMULE :

DIMETHISTERONE



Ce corps ne possède aucune activité oestrogénique et androgénique.

C - DERIVES DE LA 19 NORESTENE

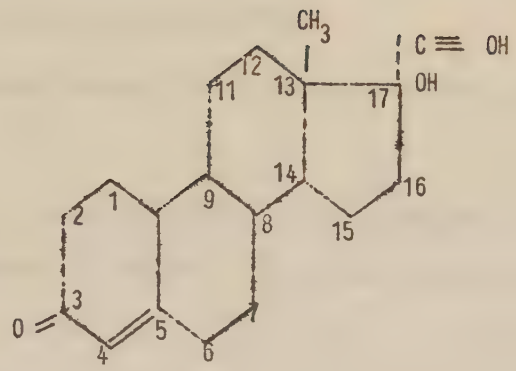
Ils dérivent de la testostérone par amputation du CH_3 en C_{19}

a) - La norethistérone ou norethindrone, ou 17 alpha éthinyl 19 nortestostérone.

Elle entre dans la composition de nombreux anticonceptionnels : "Orthonovum" aux USA, et en Angleterre, ces produits sont utilisés sous différentes formes (traitement continu et séquentiel et à différents dosages), il entre aussi dans la composition du "norquentiel" (France).

VOICI SA FORMULE :

NORETHINDRONE



Ce corps possède :

. une nette activité progestative,

. une activité oestrogénique 3 fois plus forte que la progestérone (Test de Rubin)

. une activité androgénique pour des doses fortes.

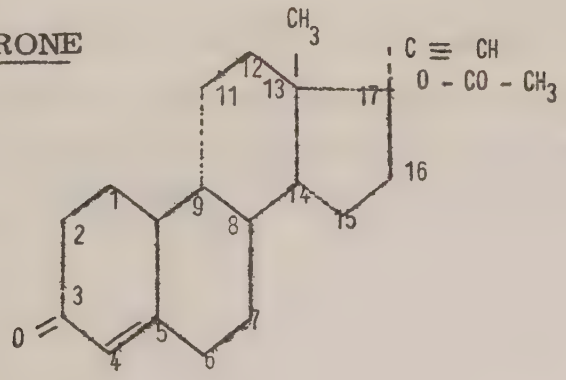
a) - L'acétate de noréthistérone :

Chimiquement tout proche du précédent mais d'activité deux fois plus grande :

Ce produit est souvent utilisé : "Anovlar" (France), "Nolestrin" (USA, Espagne), "Etalontin" (Allemagne)

SA FORMULE

ACETATE DE NORETHISTERONE



Possède les mêmes activités progestatives, oestrogéniques et androgéniques que le précédent produit mais à un degré double.

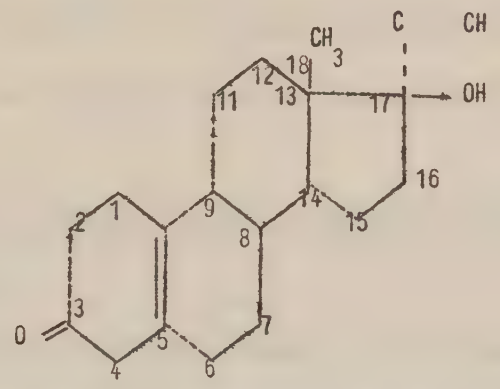
b) - Le norethynodrel ou 17 alpha éthinyl delta 5 : 10 oestrone 17 beta ol 3 one ou 19 nor 17 alpha éthinyl testostérone :

Ce corps est largement employé, il entre en effet dans la composition de nombreux produits :

"Enidrel" - France, "Enovid, USA, Italie Espagne; "Conovid" Grande Bretagne, "Norolen " Grande Bretagne, "Feminor sequentiel" Grande Bretagne.

SA FORMULE :

NORETHYNODREL



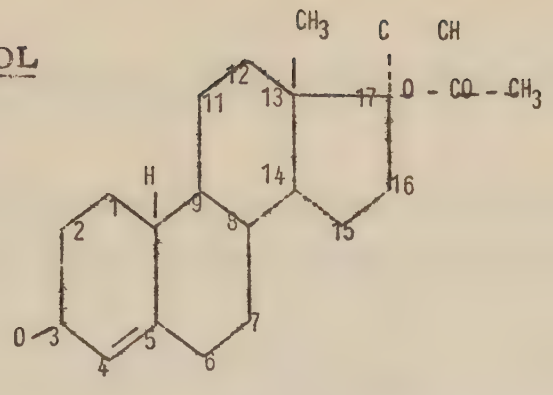
Ce corps possède une haute action progestative et une action oestrogénique certaine (son pouvoir oestrogéniqueest = à7 % de celui de l'oestrone pure).

c) - Le "diacétate d'éthynodiol" ou "diacétate de 17 alpha éthinyl 19 nortestostérone " ou "17 alpha éthinyl 4 oestrene 3 beta 17 beta diol acetate :"

Ce produit a été synthétisé en 1960 par KLINESTA et COLTON, il est employé à l'état pur sous le nom de "metrodiol" et il entre dans la composition du "Metrulen" (France) et de l"Ovulen" (France), Grande Bretagne.

SA FORMULE :

DIACETATE D'ETHYNODIOL



Ce corps possède une action progestéronique très puissante et une action oestrogénique faible, égale à 4 % de celle de l'oetrone (F.63).

D - LES DERIVES DE LA 3 DESOXY 19 NORTESTOSTERONE

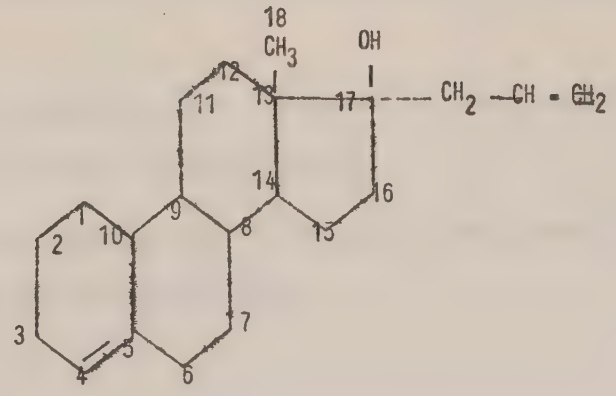
Ils dérivent de la 19 nortestostérone par disparition de la fonction cétone en C3.

a) - L'allylestrenol ou 3 desoxy delta 4 estrène 17 alpha allyl 17 beta hydroxy 19 nortestostérone :

Il est peu utilisé comme anticonceptionnel, il est cependant utilisé en Italie ("Gestanon") ce produit est totalement dépourvu de propriété virilisante.

SA FORMULE :

ALLYLESTRENOL



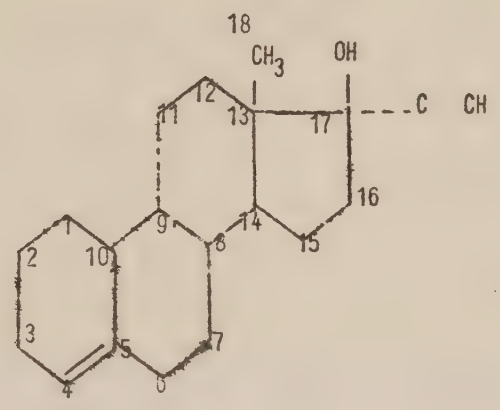
Ce corps possède un très faible pouvoir anti oestrogénique, n'a pas d'effet virilisant.

b) - Le lynestrenol ou 3 desoxy 17 alpha ethynil 17 beta hydroxy delta 4 estrène ou lynestrenol.

Est un très bon anticonceptionnel, très utilisé il entre dans la composition du "Lyndiol", de "l'ovariostat" de l'"anacyclin" (Espagne) de la "Noracycline".

SA FORMULE

LYNESTRENOL



Ce corps possède une puissante action progestative et de très légères propriétés oestrogéniques et androgéniques.

E. - LES DERIVES ENTIEREMENT SYNTHETIQUES

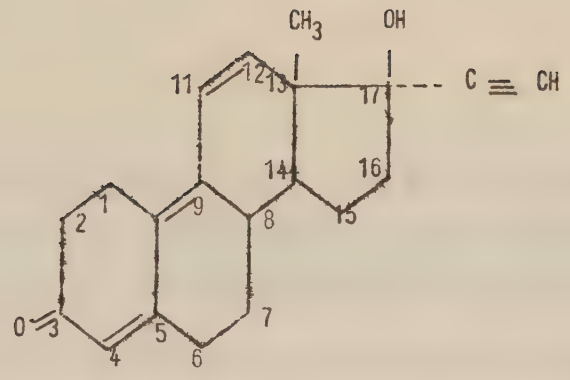
a) - La 3 ceto 17 beta hydroxy 17 alpha éthinyl delta 4, 11 estratrienne ou norgestrienone :

Ce corps entre dans la composition du "Planor" produit anticonceptionnel fabriqué par les laboratoires Roussel Uclaf (France).

La norgestrienone se caractérise par "un pouvoir lutéomimétique puissant, une activité anti oestrogénique nette" (64).

SA FORMULE

NORGESTRIENONE



b) - LISTE DES ANTICONCEPTIONNELS UTILISES ACTUELLEMENT AVEC LEUR DOSAGE RESPECTIF, LEUR MODE D'UTILISATION ET LES PROPORTIONS RESPECTIVES D'OESTROGENES ET DE PROGESTATIFS

Nous établirons cette liste en séparant en plusieurs paragraphes les produits utilisés :

A - En association oestro-progestative

B - en progestatifs seuls

C - en traitement séquentiel

D - en mini dose de progestatif seul.

Puis nous résumerons le tout dans un tableau.

A - Produits anticonceptionnels formés d'une association oestro-progestative identique utilisés du cinquième au vingt et cinquième jour du cycle.

α - Progestatifs associés à l'éthinyl oestradiol

1 - Avec l'acétate de norethystérone :

"ANOVLAR" utilisé en France, en Italie, en Allemagne, en Angleterre sous ce nom, et en Espagne sous le nom "d'anovid 21", fabriqué par les Laboratoires SCHERING (Allemagne).

Contenant par comprimé :

. acétate de noréthistérone : 4 mg

. Ethinyl oestradiol : 0,05 mg

"NOLESTRIN" 2,5 mg utilisé aux USA et en Espagne sous ce nom, en Allemagne sous le nom d'"Etalontin". fabriqué par les Laboratoires PARKE et DAVIS (Angleterre), contenant par comprimé :

. acétate de noréthistérone : 2,5 mg

. ethinyl oestradiol : 0,05 mg

"NOLESTRIN" 1 mg, utilisé aux USA; utilisé en Angleterre sous le nom de "minovlar".

Fabriqué par les Laboratoires PARKE et DAVIS et SCHERING,

Contenant par comprimé :

. acétate de noréthistérone : 1 mg

. éthinyl oestradiol : 0,05 mg

2 - Avec la noréthistérone ou noréthindrone :

"GYNOVLAR 21" utilisé en Angleterre, fabriqué par les Laboratoires SCHERING.

Contenant par comprimé :

. Noréthistérone : 3 mg

. Ethinyl oestradiol : 0,05 mg

3 - Avec l'acétate de médroxyprogestérone :

"CYCLO-FARLUTAL", utilisé en Italie, fabriqué par le Laboratoire FARMITALIA,

Contenant par comprimé :

. Acétate de médroxyprogestérone : 5 mg

. Ethinyl oestradiol : 0,05 mg

"ALIBEN" utilisé en Italie, fabriqué par le Laboratoire FARMOCHIMICA

Contenant par comprimé :

. acétate de médroxyprogestérone : 4 mg

. éthinyl oestradiol : 0,06 mg

"PROVEST" utilisé aux USA, fabriqué par le Laboratoire UPJOHN (USA)

Contenant par comprimé :

. acétate de médroxyprogestérone : 10 mg

. éthinyl oestradiol : 0,05 mg

4 - Avec le norethynodrel :

"ENAVID", utilisé en Espagne, fabriqué par le Laboratoire SEARL, USA

Contenant par comprimé :

. noréthynodrel : 9,85 mg

. éthinyl oestradiol : 0,15 mg

5 - Avec l'acétate de mégestrol :

"PLANOVINE" utilisé en France, appelé "volidan" en Espagne et en Angleterre, et "Planovin" en Allemagne. Fabriqué par les Laboratoires NOVO, France, BDH Pharm.

Contenant par comprimé :

. acétate de mégestrol : 4 mg

. éthinyl oestradiol : 0,05 mg

"NUVACON" utilisé en Angleterre, fabriqué par le Laboratoire BDH. PHARM,

Contenant par comprimé :

. acétate de mégestrol : 2 mg

. éthinyl oestradiol : 0,1 mg

6 - Avec la dimethistérone :

"ORAGON" utilisé aux USA. Fabriqué par le Laboratoire MEAD JOHNSON, USA,

Contenant par comprimé :

A - diméthistérone : 25 mg

B - Ethinyl oestradiol : 0,1 mg

7 - Avec le 17 alpha éthinyl-trienolone ou norgestrienone :

"PLANOR" utilisé en France, fabriqué par le Laboratoire ROUSSEL France.

Contenant par comprimé :

. Norgestrienone : 2 mg

. Ethinyl oestradiol : 0,05 mg

β- Progestatifs associés au mestranol :

1 - Avec la noréthistérone ou noréthyndrone :

"ORTHONOVIN"2 mg, utilisé en Angleterre, fabriqué par le Laboratoire ORTHO,

Contenant par comprimé :

. noréthistérone : 2 mg

. mestranol : 0,10 mg

"ORTHONOVIN" 1 mg, utilisé en Angleterre, fabriqué par le Laboratoire ORTHO,

Contenant par comprimé :

. noréthistérone : 1 mg

. mestranol : 0,08 mg

"ORTHONOVUM" 2 mg, et "NORINYL" 2 mg, utilisés aux USA, fabriquée par les laboratoires ORTHO (USA), et SYNTEX (Angleterre).

Contenant par comprimé :

. noréthistérone : 2 mg

. mestranol : 0,05 mg

"ORTHONOVUM" 1 mg utilisé aux USA et "NORINYL" 1 mg. utilisé aux USA et en Angleterre, fabriqué par les laboratoires ORTHO (USA) et SYNTEX (Angleterre).

Contenant par comprimé :

. noréthistérone : 1 mg

. mestranol : 0,05 mg

2 - Avec le norethynodrel :

"ENOVID E", 10 mg, utilisé aux USA, fabriqué par le laboratoire SEARL, USA,

Contenant par comprimé :

. Norethynodrel : 9,85 mg

. Mestranol : 0,15 mg

"ENOVID E", 5 mg, utilisé aux USA, fabriqué par le laboratoire SEARL USA,

contenant par comprimé :

. Norethynodrel : 4,925 mg

. Mestranol : 0,075 mg

"ENIDREL", utilisé en France ou "ENOVID" utilisé en Italie, fabriqué par les laboratoires BYLA, France,

Contenant par comprimé :

. Norethynodrel : 4,925 mg

. Mestranol : 0,075 mg

"NOROLEN" utilisé en Angleterre, fabriqué par les Laboratoires W.J. RENDELL ,Angleterre,

Contenant par comprimé :

. Norethynodrel : 3 mg

. Mestranol : 0,075 mg

"PREVISON" et "CONOVID"E, utilisés en Angleterre, fabriqués par les laboratoires ROUSSEL (Previson) Angleterre, SEARL (Conovid) .

Contenant par comprimé :

. Norethynodrel : 2,5 mg

. Mestranol : 0,1 mg

3 - Avec le diacétate d'éthynodiol :

"OVULEN" utilisé en France, Angleterre, Allemagne, et en Espagne sous les noms de "OVULEN 3S" ou "OVULEN NOVUM" ou "METRULEN M". Fabriqués par les laboratoires BYLA, SEARL, BOEHRINGER MANNHEIM,

Contenant par comprimé :

. diacétate d'éthynodiol : 1 mg

. Mestranol : 0,1 mg

"METRULENE" 2 mg, utilisé en France, fabriqué par les Laboratoires BYLA;

Contenant par comprimé :

. diacétate d'éthynodiol : 2 mg

. Mestranol : 0,1 mg

4 - Avec le lynestrenol :

"LYNDIOL 5", utilisé en France, en Italie, en Espagne, en Allemagne, en Angleterre sous ce nom et en Espagne sous le nom d'"ANACYCLIN", fabriqué par les Laboratoires ORGANON (Hollande), ENDOPANOCINE,

Contenant par comprimé :

. Lynestrenol : 5 mg

. Mestranol : 0,15 mg

"OVARIOSTAT" utilisé en France, ou "LYNDIOL 2,5" utilisé en Espagne, Allemagne, Angleterre, fabriqués par les LABORATOIRES ORGANON,

Contenant par comprimé :

. Lynestrenol : 2,5 mg

. Mestranol : 0,075 mg

"NORACYCLINE" utilisée en France, fabriqué par le laboratoire CIBA

Contenant par comprimé :

. Lynestrenol : 2,5 mg

. Mestranol : 0,075 mg

. $alpha_1$ alpha tocopherol : 0,2 mg

5 - Avec l'acétate de chlormadinone ("GESTAFORTINE" Laboratoire MERCK)

"L'ACONCEPT", utilisé en France, et en Allemagne sous le nom d'aconcen fabriqué par les Laboratoires CLEVENOT, France, et MERCK, Allemagne.

Contenant par comprimé :

. acétate de chlormadinone (Gestafortine) 3 mg

. Mestranol : 0,10 mg

6 - Avec l'éthinyl 5 estrenol :

"NORACYCLINA," utilisée en Italie, fabriqué par les Laboratoires CIBA

Contenant par comprimé :

. éthinyl 5 estrenol : 5 mg

. mestranol : 0,15 mg

"O.V. 28", utilisé en France, fabriqué par le laboratoire BIOCEDRA,

Contenant par comprimé :

. éthinyl 5 estrenol : 2,5 mg

. mestranol : 0,075 mg

B - PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS FORMES UNIQUEMENT DE PROGESTATIFS

Ils sont rares, ce sont :

"LE GESTOVIS", utilisé en Italie, fabriqué par les Laboratoires VISTER

Contenant par comprimé :

. 17 alpha acetoxy progesterone : 10 mg, ou 20 mg

"LE GESTANON" utilisé en Italie, fabriqué par les Laboratoires ORGANON,

Contenant par comprimé :

. Allyloestrenol : 5 mg.

C - PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS UTILISES EN TRAITEMENT SEQUENTIEL

1 - Produits contenant de l'éthinyl oestradiol :

1) - Avec le norethysterone ou norethyndrone :

"NORQUENTIEL" ou L G 325, utilisé en France, fabriqué par le Laboratoire GREMY, LONGUET (France).

Ce produit est utilisé comme suit : prise d'un comprimé par jour pendant 15 jours d'éthinyl oestradiol à 0,100 mg, suivie de la prise pendant 6 jours d'un comprimé associant 0,100 mg d'éthinyl oestradiol à 5 mg de norethistérone, reprise des premiers comprimés après un arrêt de 7 jours.

2) - Avec l'acétate de mégestrol :

"SERIAL", utilisé en Espagne et en Angleterre, fabriqué par les Laboratoires BDH PHARM, prise de 16 tablettes contenant 0,1 mg d'éthinyl oestradiol. Suivie de la prise de 5 tablettes contenant 1 mg d'acétate de megestrol. Suivie de la prise d'une tablette contenant 0,1 mg d'éthinyl oestradiol.

2 - Produits contenant du mestranol :

1) Avec de l'acétate de chlormadinone :

"OVOPANSINE", utilisé en Espagne, ou "ESTIRONA", en Allemagne, ou "SEQUEENS", en Grande Bretagne.

Fabriqués par les Laboratoires LILLY,

Comprenant par comprimé :

- 15 tablettes de 0,08 mg de mestranol suivies de
- 5 tablettes de : - 0,08 mg de mestranol,
  - + 2 mg d'acétate de chlormadinone

"C QUEENS", utilisé aux USA, et en Angleterre, fabriqué par les Laboratoires LILLY,

Comprenant par comprimé :

- 14 tablettes de mestranol : 0,1 mg suivies de
- 7 tablettes de mestranol + chlormadinone 1,5 mg

2) - Avec la Norethystérone ou Norethyndrone :

"ORTHONOVUM SEQUENTIEL", utilisé aux USA, fabriqué par le Laboratoire ORTHO,

Comprenant :

. Mestranol : 0,08 mg

. Norethindrone : 2 mg

"ORTHONOVIN SEQUENTIEL", utilisé en Angleterre, fabriqué par le Laboratoire ORTHO,

Comprenant :

. 7 tablettes de Norethistérone 2 mg + Mestranol 100 mcg, suivies de 14 tablettes de mestranol : 100 mcg.

3) - Avec le Norethynodrel :

"FEMINOR SEQUENTIAL", utilisé en Angleterre, fabriqué par le Laboratoire LONDON RUBBER IND.,

Comprenant :

. 15 tablettes de 0,1 mg de mestranol suivies de

. 5 tablettes de Norethynodrel : 5 mg + 0,075 mg de Mestranol.

"FEMINOR 21", utilisé en Grande Bretagne, fabriqué par le Laboratoire LONDON RUBBER IND,

Comprenant :

. 16 tablettes de 0,1 mg de mestranol suivies de

. 5 tablettes de 0,1 mg de mestranol + 2,5 mg de norethyndrone.

D - ANTICONCEPTIONNELS FORMES DE PROGESTATIFS A DOSE MINIME ET DE PROGESTATIF SEUL.

"LE NACENYL", utilisé en France, fabriqué par le Laboratoire CASSENE,

Se compose de acétate de chlormadinone, est employée à la dose de 0,5 mg par jour de façon continu pendant tout le cycle.

- CONCLUSIONS

De cette longue liste d'anticoncepticnnels oraux utilisés actuellement, il ressort que les plus nombreux sont formés de l'association simultanée d'oestrogène et de progestatifs : le même comprimé étant pris chaque jour pendant 21 jours en général.

Il ressort de plus qu'en deuxième position viennent les traitements séquentiels que ceux-ci tendent de plus en plus à être employés et qu'ils sont surtout utilisés dans les pays anglo-saxons.

oOo

- VI -

ETUDE DES BIOPSIES D'ENDOMETRE SOUS L'INFLUENCE DES DIFFERENTS PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS

Dans ce chapitre, nous nous proposons de rapporter les descriptions des biopsies d'endomètre sous anticonceptionnels trouvées dans la littérature, ces produits ayant été employés uniquement dans un but contraceptif, puis nous rassemblerons tous ces éléments sous forme de schéma dans un tableau d'ensemble.

Nous étudierons en premier lieu les endomètres sous association oestro-progestative simultanée et identique du 5e au 25e jour du cycle; puis les endomètres soumis au traitement séquentiel, enfin ceux soumis aux progestatifs seuls employés sous forme de mini dose continue.

Malheureusement, les descriptions d'endomètre trouvées dans la littérature sont souvent incomplètes et peu précises.

1 - Endomètres soumis aux produits anticonceptionnels formés d'une association oestro progestative identique du 5e au 25e jour (pilule classique) :

ANOVLAR : BOCKNER (8) étudie les endomètres de 106 femmes soumises à un comprimé d'anovlar par jour pendant 12 à 24 cycles suivant les sujets.

Dans 60 cas, sur 106 biopsies "l'image est parfaitement uniforme" dans les cycles successifs et au cours d'un même cycle :

- tubes : - assez petits,
  - atrophiques

- l'aspect de l'épithélium, la situation des noyaux ne sont pas précisés.

- Sécrétion : pas de sécrétion,

- Chorion : stroma cellulaire compact.

L'auteur effectue des biopsies le 24e jour du cycle qui suit l'arrêt du traitement, ou plus tard, il retrouve alors toujours des endomètres sécrétoires et témoins d'une ovulation; il en conclut que deux ans de traitement par l'anovlar sont d'une inocuité absolue.

Mme BERNARD I. (4) donne les résultats de 19 biopsies faites chez des femmes ayant pris l'anovlar dans les mêmes conditions que précédemment : sur ces 19 endomètres, elle trouve :

- 14 endomètres présentant une régression des glandes et une décidualisation du stroma,

- 3 endomètres en phase sécrétoire satisfaisante,

- 1 endomètre montrant une image d'hyperfolliculinie,

- 1 endomètre montrant une image d'insuffisance lutéale, persistante,

MAGNIER, au cours de traitements par l'Anovlar pratique des biopsies qu'il fait examiner par de BRUX, celui-ci trouve les aspects suivants :

- Tubes : - petits, réguliers,
  - endothélium avec noyaux à la partie basale et très rétractés,

- Sécrétion : charge glycogénique faible située à la partie apicale des cellules.

- Chorion : oedémateux,

- Artérioles spiralées : peu différenciées,

- Lacunes vasculaires : constantes après le 20e jour.

Donc d'après cette description : tubes dystrophiques et signes d'action lutéale peu marqués,

L'auteur obtient une cytologie identique après le 26e jour, seul l'oedème du chorion a régressé, il note de plus que même au cours de traitements prolongés, il n'a jamais trouvé d'endomètre atrophique.

Au total : avec l'Anovlar, on obtient en général une muqueuse atrophique avec des petits tubes non sécrétoires et un stroma compact néanmoins ont été signalées : des images d'hyperplasie, des images d'insuffisance lutéale persistante, et des endomètres en phase sécrétoire (ébauche d'artérioles spiralées, décidualisation du stroma).

PLANOR : BONHOME et LEMAIRE (9) ont fait une étude portant sur 470 cycles, le Planor étant administré à la dose d'un comprimé par jour du 5e au 25 e jour, des biopsies ont été pratiquées entre le 20e et le 23e jour du cycle et ont été décrites par de BRUX qui a constaté au cours du premier cycle : un endomètre diminué d'épaisseur :

- Tubes : - petits,
  - épithélium aplati,
  - absence de mitose,
  - la situation du noyau n'est pas spécifiée,
- Sécrétion : pas de charge sécrétoire,
- Chorion : stroma plus dense

Présence de nombreuses cellules réticulaires.

Donc : tubes dystrophiques, aspect du chorion faiblement oestrogénique. Au cours des cycles suivants l'auteur obtient le même aspect mais ne trouve souvent plus d'endomètre dès le 3e cycle.

LEVRIER M. (48) étudie le Planor dans les mêmes conditions que BONHOME et LEMAIRE; il conclue toujours pour toutes ses biopsies à une atrophie de l'endomètre avec "un déficit lutéal complet", il note aussi le retour de la muqueuse à la normale dès le mois qui suit l'arrêt du traitement.

Au total : avec le Planor on tient une atrophie endométrielle incontestable avec des petits tubes à épithélium aplati, sans mitoses ni sécrétion, un stroma dense et réticulé, un déficit lutéal complet.

ENIDREL : GARCIA, ROCK et PINCUS (27) cités par GOIRAN (30) ont administré ce produit à la dose de 10 mg par jour du 4e au 25e jour; ils ont trouvé :

- un épithélium glandulaire montrant une vacuolisation basale dès le 4e jour, de traitement et des phénomènes de sécrétion survenant dès le 8e jour que les auteurs comparent à ceux du 19 et du 20e jour d'un endomètre normal.

- un chorion présentant une décidualisation importante qui "prend l'aspect d'un chorion de début de grossesse", vers le 17e jour.

- des artères spiralées très peu développées.

VILLEDIEU (98) pratique la même expérience en France; il obtient des résultats identiques à ceux des auteurs précédents; ces résultats se résument en une action stimulante sur les glandes, action très puissante et très brève suivie d'une atrophie que VILLEDIEU explique par une "atrophie d'épuisement". En ce qui concerne le chorion, là encore VILLEDIEU rejoint les auteurs américains en trouvant un chorion qui de rapidement pseudo-décidual devient franchement décidual.

Au total : avec l'Enidrel, on obtient au début (4e jour du traitement) des lucidzones puis une décidualisation du chorion avec des artérioles spiralées peu différenciées, enfin, une atrophie d'épuisement.

OVULENE : CARY (14) a effectué pendant 15 mois sur 100 femmes une expérimentation clinique avec ce produit; des biopsies d'endomètre ont été effectuées après 5 et 6 mois de médication clinique; les résultats biologiques ont confirmé les observations d'autres expérimentateurs; ils ont en effet montré :

- une phase proliférative très vite suivie d'une phase sécrétoire raccourcie, puis les glandes ont diminué de volume et leur nombre a baissé.

- Le chorion était oedémateux, sans réaction pseudo-déciduale.

FLORENTIN et collaborateurs (26) ont étudié l'ovulène ou F H 027 comme relais du F H 080 ou metrulène, l'ovulène a été donné à la dose de un comprimé par jour du 5e au 24e jour, des biopsies d'endomètre ont été pratiquées les 8e, 10e, 13e, 16e, 24e et 27e jours du cycle, et parfois au cours de plusieurs cycles; elles ont montré deux phases successives :

- Une phase proliférative devenant précocement sécrétoire, et le restant peu longtemps,

Cette phase est terminée aux environs du 15e jour et constitue en somme la caricature d'un cycle physiologique,

- Une deuxième phase où les glandes sont inactives modérément dilatées et où le chorion est fibroblastique, ne montrant pas de réaction prédéciduale.

Au cours de ces deux phases :

- les tubes sont peu nombreux, droits,
- le chorion est discrètement oedémateux.

Au total : avec l'Ovulène, on obtient une phase proliférative puis sécrétoire raccourcie, suivie d'une raréfaction des glandes qui diminuent en nombre et en volume : enfin le chorion devient fibroblastique,sans réaction prédéciduale.

METRULENE ou F H 080 : Ce produit a été étudié par VILLEDIEU (97) qui l'a prescrit suivant les modalités ordinaires, selon l'auteur, les modifications endométriales sont les mêmes que celles obtenues avec le norethynodrel; il observe :

-des glandes : présentant un stade sécrétoire précoce et transitoire qui est rapidement suivi d'une atrophie de la muqueuse,

- un stroma souvent oedémateux; dans les traitements prolongés, il trouve très souvent un aspect pseudo décidual;

Mme BERNARD I. (5) étudie 23 biopsies d'endomètre pratiquées le 24e jour d'un cycle chez des femmes soumises à un comprimé de Métrulène par

jour du 5e au 25e jour, elle obtient les résultats suivants :

- tubes : droits ou légèrement contournés (15 fois sur 23)
  franchement contournés (8 fois)
  épines conjonctives absentes ou très rares,
  épithélium à cellules hautes, noyaux basaux
  absence de mitose

- sécrétion : présence d'un peu de glycogène (le plus souvent inter-cellulaire, parfois dans les cavités glandulaires)

- chorion : dense, cytogène avec oedème inter cellulaire, vaisseaux spiralés notés 9 fois sur 23 avec les mentions "très rares" 2 fois, "peu importante" 5 fois; "très abondantes " 2 fois.

HARTEMAN et DELLESTABLE (40) étudient le métrulène à la dose de deux comprimés par jour du 5e au 25e jour; ils pratiquent des biopsies d'endomètre les 8e, 16e, 24e, 27e jours du cycle et obtiennent les résultats suivants :

- 8e jour du cycle (3e jour de traitement) :
  .tubes : - lumière irrégulièrement dilatée,
  - épithélium prismatique,
  - quelques mitoses
  - la situation des noyaux n'est pas précisée.
  . sécrétion : - quantité assez notable de glycogène (situation non précisée);
  . chorion : - souvent oedémateux, cellules fixes présentant des figures des régénérations assez nombreuses,
  - parfois très dense, fibroblastique, très prolifératif.
- 16e jour du cycle (11e jour du traitement)
  . tubes : - lumière parfois très dilatée,
  - épithélium prismatique stratifié,
  - quelques mitoses

. sécrétion : quantité assez importante de glycogène,

. chorion : fibroblastique assez proliferatif, quelques plages de cellules déciduales.

- 24e jour du cycle (19e jour de traitement)

. tubes : lumière arrondie, légèrement dilatée, épithélium prismatique pas de mitose.

. sécrétion : aucune trace de glycogène,

. chorion : - très dense, type fibroblastique,
- quelques petits foyers lymphoplasmocytaires

- 27e jour du cycle (traitement arrêté depuis 2 jours)

. tubes : lumière arrondie, légèrement dilatée, épithélium prismatique, quelques mitoses,

. sécrétion : absence de glycogène,

. chorion : assez dense, fibroblastique, assez proliferatif.

Au total : avec le Metrulène on obtient un stade sécrétoire précoce et transitoire suivie d'une atrophie de la muqueuse avec pré décidualisation et artérioles spiralées parfois.

"LINDIOL 5" : MEAN P. (59) traite 22 femmes par un comprimé de Lyndiol 5 par jour du 5e au 25e jour du cycle; lors de cette expérimentation il pratique 96 biopsies d'endomètre :

- Le 7e jour, il obtient un aspect identique à celui qu'on trouve physiologiquement le 7e jour du cycle, cependant les tubes sont moins nombreux, les mitoses sont rares.

- le 11e jour :

. tubes : - ronds ou longs,
- étroits,
- épithélium cylindrique,
- noyaux basaux et "florides"
- pas de mitose

. chorion : aspect normal du 11e jour physiologique.

- Le 13e jour :

. tubes : - ronds ou longs,
- étroits,
- pas d'aspect contourné
- pas de mitose,

. chorion : aspect physiologique d'un 13e jour. Se densifie.

- Le 15e jour :

. tubes : - ronds ou longs,
- étroits,
- épithélium cylindrique,
- noyaux basaux,
- pas de zone claire visible

- Le 21e jour :

. tubes : ronds ou longs,
étroits,
pas d'épine conjonctive

. chorion : aspect physiologique normal, d'un 21e jour.

- Le 25e jour :

. tubes : - absence de mitose,
- épithélium cylindrique
- noyaux basaux,

. chorion : réaction déciduiforme nette.

Donc nous pouvons conclure avec l'auteur que sous l'effet du Lyndiol 5 on obtient un arrêt du développement des tubes glandulaires au stade de début de phase proliférative, ils diminuent en nombre, les mitoses disparaissent rapidement au niveau de leur épithélium.

Le chorion réagit tout à fait autrement; son aspect est physiologique, en fin du cycle, il présente un caractère nettement décidual.

GOIRAN J.P. (30) étudie les effets comparés du Lyndiol 5 et de l'Enidrel sur l'endomètre; il donne une description précise des biopsies pratiquées à quelques jours d'intervalle dans un même cycle; il trouve les mêmes résultats pour les deux produits.

- Du 5e au 9e jour : du cycle (après 1 à 5 jours de traitement)
  - . tubes : - ovalaires, parfois arrondis,
    - lumière étroite, vide,
    - épithélium cylindrique,
    - situation des noyaux non précisée,
    - mitoses diminuant rapidement,
  - . sécrétion : - charge glycogénique faible, dans les tubes,
  - . chorion : - oedème insignifiant
    - éléments allongés tassés les uns contre les autres
    - trame réticulinique mal individualisée,
  - . vaisseaux parfois lacunaires : peu dilatés.
- Du 10e au 19e jour : Hypotrophie évidente
  - . tubes : - arrondis, petits, réguliers, rares,
    - l'épithélium s'aplatit
    - pas de mitose
    - vacuoles claires dans les zones sous nucléaires sans rapport précis avec le glycogène,
  - . sécrétion : - très peu de glycogène,
    - situé : - à la partie apicale des cellules épithéliales,
    - dans les cellules du stroma,
    - pratiquement pas dans la lumière des glandes,
  - . chorion : - oedème interstitiel,
    - cellules réticulaires,
    - rares lacunes vasculaires,
    - quelques raptus hémorragiques,

- Du 20 au 26e jour : hypotrophie très nette

. tubes : - rares, arrondis, réguliers,
- épithélium cubique,
- noyaux tassés les uns contre les autres,
- pas de mitose

. sécrétion : - très peu de glycogène,
- pratiquement inexistant dans les tubes,
- parfois observé dans les cellules du stroma

. chorion : - oedémateux,
- cellules réticulaires et fibrocytaires,
- quelques raptus hémorragiques

. vaisseaux : - pas d'artériole spiralée nette,
- capillaires gorgés de sang, souvent dilatés,
- parois vasculaires altérées : soit épaisses, soit fines, souvent hyalinisées.

Après deux à trois mois de traitement cyclique du 5e au 25e jour, GOIRAN trouve avec les deux produits un endomètre peu épais, voire très mince; pour l'auteur cela ne continuerait pas à s'accentuer ensuite.

Au total : avec le Lyndiol 5, les résultats sont un peu discordants : arrêt du développement des tubes glandulaires au stade de début de phase proliférative, mais nette décidualisation du chorion en fin de cycle.

Par contre, GOIRAN trouve une faible sécrétion à la partie moyenne du cycle, sans décidualisation, ni artérioles spiralées.

OVARIOSTAT ou LYNDIOL 2,5 : VILLEDIEU (100) étudie l'ovariostat sur une durée de un an, en le donnant à raison d'un comprimé par jour du 5e au 26e jour; il conclue à une atrophie plus ou moins rapide des glandes avec aspect fibroblastique du stroma.

STRADE H. fait la même étude dans des conditions identiques, il pratique des biopsies d'endomètre entre le 8e et le 11e jour et entre le 14e et le 21e jour du cycle; il trouve les aspects suivants :

- glandes hypoplasiques dans environ 50 % des cas; cependant dans 10 % des cas, l'endomètre a un caractère nettement prolifératif,
- chorion oedémateux et décidualisé dans 4/5 des cas,
- appareil vasculaire peu modifié (il n'existe pas d'hyperplasie veineuse)

Cet auteur classe l'aconcept dans "une position intermédiaire entre les composés à climat oestrogénique et ceux à dominante progestative".

Au total : avec l'aconcept on a selon les auteurs, un net climat progestatif, ou une position intermédiaire entre le climat progestatif et oestrogénique.

O.V. 28 - MAUVAIS JARVIS (54) pratique des biopsies d'endomètre le 20e jour d'un traitement par ce corps, les prélèvements sont examinés par les Professeurs ORCEL et CHOMETTE, tous deux trouvent les mêmes résultats :

- endomètre en phase proliférative,
- tubes peu nombreux de petite taille,
- épithélium cubique, légèrement oedémateux, pas d'aspect pseudo-décidual véritable.

Au total : avec l'O.V. 28, on obtient un climat plutôt oestrogénique.

2 - Endomètres soumis aux traitements séquentiels :

NORQUENTIEL : Ce corps a été particulièrement étudié par VILLEDIEU (99), nous rapportons ici le tableau de ses résultats qui est particulièrement évocateur : (page 62) :

- l'étude de ce tableau montre que tardivement dans le cycle, l'endomètre présente encore un aspect folliculinique, l'aspect folliculo-lutéinique n'est retrouvé qu'à la fin du cycle.
- l'auteur a pratiqué une biopsie le 28e jour du cycle suivant l'arrêt d'un traitement qui avait duré 5 mois; l'endomètre présentait un stade folliculo-lutéinique normal;

Ceci prouve :

1) le retour immédiat à la normale du fonctionnement ovarien après l'arrêt du traitement,

BIOPSIES CYTO-HORMONELES (VILLEDIEU P., 99)

N°	Mois de traitement	Jour de cycle	
34	6e	1er	FL = faible action L
15	9e	9e	F = proliférative, stroma fibroblastique
24	3e	13e	F = proliférative
6	6e	14e	F = proliférative faible
44	7e	15e	F = subatrophique, stroma vacuolaire
19	7e	19e	F = au repos, stroma vacuolaire
18	3e	20e	F = proliférative, tendance hyperplasique
2	3e	21e	F = proliférative, stroma fibroblastique
8e	3e	24e	FL = irréguler ripening
28	3e	26e	FL = stade charge massive en glycogène
22	9e	27e	FL = stade charge massive en glycogène
7	après 5 mois detraitement	28e	FL
27	après 2 mois de traitement	9e	F = proliférative

Abréviations : F = folliculinique, FL = folliculo-lutéinique

2) - l'absence d'atrophie de l'endomètre après traitement prolongé.

Au total : avec le norquentiel, on obtient d'abord un effet oestrogénique, puis folliculo-lutéinique.

ESTIRONA ou SEQUEENS : NETTER (69) étudie ce corps sur 59 femmes au cours de 124 cycles, il pratique des biopsies d'endomètre.

a) - Au 19e et 20e jour du cycle :

Il trouve à ce moment un "endomètre purement prolifératif" avec aucune trace d'activité progestative.

b) - Au 24 jour du cycle :

L'auteur note alors :

. un épithélium assez haut,

. des vacuoles basales de glycogène,

. un chorion oedémateux,

. l'absence d'hyperplasie déciduiforme

. l'absence d'artère spiralée.

Au total : avec l'Estirona ou Sequeens on obtient un effet oestrogénique puis intermédiaire.

3) - Mini dose de progestatif seul :

Les seuls résultats que nous possédons, concernent le NACENYL.

MARTINEZ, cité par SOUTOUL (93) a pratiqué des biopsies d'endomètre dans la deuxième partie du cycle.

Chez des femmes traitées par ce corps, il a obtenu un endomètre :

. sécrétoire et irrégulier dans 35 % des cas,

. irrégulier simple dans 17 % des cas,

. prolifératif dans 12 % des cas,

. inactif dans 6 % des cas.

SOUTOUL a repris la même étude et trouvé les mêmes résultats.

Donc, avec ce produit, on obtient des modifications endométriales extrêmement variables.

- CONCLUSIONS

1 - On peut essayer de classer les corps selon leur climat oestrogénique ou progestatif prédominant, ceci pour les trois sortes de produits étudiés :

1) - avec "la pilule classique" :

a) - donnent un climat progestatif prédominant :

- l'enidrel,
- le métrulène,
- l'aconcept (quoique pour certains ce produit donne un climat intermédiaire entre un climat oestrogénique et progestatif),

b) - donnent un climat oestrogénique prédominant :

- le lyndiol 2,5
- l'O.V. 28

c) - donnent un climat mixte (oestrogénique et progestatif) :

- le lyndiol 2,5
- l'ovulène

d) - il est certains corps dont le climat ne peut être défini en raison de l'atrophie très précoce de la muqueuse utérine; c'est le cas du planor.

e) - enfin il est des corps dont le climat apparaît très variable selon les données des auteurs, c'est le cas de l'anovlar.

2) Avec les traitements séquentiels ;

Là les biopsies endométriales montrent en général d'abord un effet oestrogénique, puis soit un effet folliculo-lutéinique, soit un effet oestrogénique intermédiaire, on ne trouve jamais d'aspect atrophique.

3) Avec la mini dose de progestatif seul :

Ici les aspects endométriaux sont des plus variables et il est impossible de conclure.

2 - Certains de ces anticonceptionnels nous apparaissent doués d'une actinn atrophique, plus ou moins marquée de la muqueuse endométriale; c'est le cas de la pilule classique et en particulier du planor; pour lutter contre cet effet, on tend à fabriquer des "pilules" contenant de plus faibles dosages de progestatif et à utiliser de plus en plus les traitements séquentiels qui sont justement dépourvus de cet inconvénient.

3 - Quelle que soit la méthode employée, tous les auteurs s'accordent pour trouver un retour rapide à la normale de la muqueuse endométriale dans les 2 ou 3 premiers cycles qui suivent l'arrêt du traitement.

oOo

- VII -

LES MODIFICATIONS DE LA SPHERE GENITALE EN GENERAL SOUS L'INFLUENCE DES DIFFERENTS PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS UTILISES ACTUELLEMENT.

Nous nous proposons ici de rapporter les notions trouvées dans la littérature concernant les modifications des ovaires, du vagin, du col utérin et des seins sous l'influence des anticonceptionnels, ces produits n'étant employés que dans un but contraceptif.

Chaque paragraphe de ce chapitre sera divisé en trois parties :

- l'une concernant les anticonceptionnels consistant en une pilule identique associant oestrogène et progestatif,
- l'autre se rapportant aux traitements séquentiels,
- la troisième partie enfin ayant trait aux anticonceptionnels formés uniquement de progestatif et employés à dose "minime".

I - MODIFICATIONS DES OVAIRES SOUS L'INFLUENCE DES ANTICONCEPTIONNELS

a) - Association oestro-progestative identique du 5e au 25e jour :

ANOVLAR :

- l'action de l'anovlar sur les ovaires a été étudiée par MAGNIER (50) à la suite de ses travaux, MAGNIER affirme que l'anovlar suspend l'ovulation en s'opposant à la maturation des follicules et à la formation du corps jaune.

Il affirme de plus que les follicules primordiaux ne sont jamais lésés et qu'à l'arrêt du traitement, l'ovulation doit reprendre normalement.

PETERS (80) est du même avis, il pense même qu'après un traitement prolongé par ce produit, la fonction ovarienne est souvent plus harmonieuse qu'avant le traitement.

- l'absence de corps jaune a été vérifiée par biopsies ovariennes après administration d'anovlar (23)

- enfin les dosages hormonaux sous traitement sont très diminués et confirment la mise au repos de l'ovaire (50).

ACONCEPT

Pour ce produit nous n'avons pas trouvé d'étude de biopsie ovarienne, mais les dosages hormonaux confirment l'inhibition du corps jaune (67)

Pour le PLANOR (92) et l'OV 28 (47) nous arrivons aux mêmes conclusions.

Nous ne donnerons pas le détail des dosages hormonaux pour toutes les autres produits; disons simplement que le taux du pregnandiol et des oestrogènes sont toujours très diminués et que pour certains produits : ENIDREL, ENOVID, ANOVLAR, NOLESTRIN, OVARIOSTAT, des biopsies ovariennes ont été pratiquées ayant toujours montré l'absence de corps jaune.

b) - Anticonceptionnels utilisés en traitement séquentiel :

Ici les renseignements trouvés dans la littérature sont très restreints.

Nous savons cependant que dans 3 cas de biopsies ovariennes ont été pratiquées en traitement séquentiel (l'auteur ne donne pas le nom du produit) (89) et que ces biopsies ont montré quelques follicules en voie de maturation et même un corps jaune.

Là le blocage de l'ovulation ne paraît donc pas certain.

c) - Progestatif employé seul, en "mini dose" de façon continue :

MARTINEZ, cité par SOUTOUL (93) rapporte qu'en ce qui concerne l'acétate de chlormadinone à la dose de 0,5 mg par jour (ce qui correspond au Nacenyl), il a obtenu dans 71 % des cas, des taux de pregnandiol urinaire très bas, inférieur à 1 mg, donc en faveur d'un blocage de l'ovulation, et que dans 24 % des cas, les dosages de pregnandiol montraient des taux élevés indiquant que l'ovulation avait été conservée.

En conclusion : nous pouvons dire d'après les données précédentes, qu'en ce qui concerne la pilule classique (association oestrogène progestatif en un comprimé identique donné du 5e au 25e jour), le blocage de l'ovulation semble constant.

Par contre, lorsqu'il s'agit de traitement séquentiel ou de "mini dose" de progestatif seul, le blocage de l'ovulation n'est pas toujours évident.

II - MODIFICATIONS DU VAGIN SOUS L'ACTION DES ANTICONCEPTIONNELS

a) - Association oestroprogestative, un comprimé identique du 5e au 24e jour :

ANOVLAR :

MAGNIER (50) a particulièrement étudié ce corps, il pratique 12 frottis vaginaux par cycle chez des femmes qu'il soumet à l'anovlar en vue de contraception :

- il constate que le vagin répond rapidement et de façon concordante avec l'endomètre aux incitations de l'oestro progestatif,
- il obtient un blocage immédiat des modifications cycliques du vagin avec :
  . disparition des clochers éosinophiliques et caryopycnotiques correspondant à l'ovulation.
- Il note en effet :
  . un index éosinophilique compris entre 15 et 25 %
  . un index pycnotique entre 15 et 35 %

. un index non pycnotique cyanophile entre 60 et 65 %

. l'absence d'index d'atrophie.

LYNDIOL 5 :

FERIN (23) lui confère sur le vagin une "forte action progestative avec index éosinophilique et caryopycnotique bas".

Ceci n'est pas étonnant étant donné la forte proportion de Lynestrenol du produit.

LE METRULENE, le CONOVID E et le PREVISON :

Ils ont été étudiés par JACKSON (cité par FERIN, 23)

JACKSON trouve que ces trois produits exercent sur le vagin un effet progestinique assez nuancé et que les index éosinophiliques et caryopycnotiques sont plutôt élevés.

PLANOR :

SOUTOUL étudie les modifications vaginales après traitement par ce corps il obtient une baisse de l'index acidophilique et de l'index caryopycnotique; il note de plus qu'il n'a trouvé aucune transformation cellulaire suspecte sur ses frottis.

b) - Traitement séquentiel :

Nous n'avons trouvé de renseignements qu'en ce qui concerne :

Le NORQUENTIEL :

VILLEDIEU (99) étudie 25 prélèvements vaginaux sous Norquentiel, il obtient :

- une cytologie de type oestrogénique pur avec index pycnotique élevé dans 16 cas

- dans les 9 autres cas qui correspondent à des prélèvements faits entre le 18e et le 23e jour, il trouve une cytologie de type oestro lutéinique avec index pycnotique restant le plus souvent élevé.

PALMER (79) note jusqu'au 17e jour une stimulation oestrogénique importante : avec vers le 18e jour des indices pycnotique et acidophilique variant entre 40 et 60 %.

Vers le 15e jour, ces indices se situent entre 60 et 80 %

Mais dans les 48 ou 72 heures qui suivent l'association du progestatif, les indices caryopycnotique et acidophilique tombent à 20 %, de plus les modifications suivantes apparaissent : accentuation de l'agglutination et de la plicature, présence de cellules intermédiaires et augmentation des polynucléaires.

MATHIEU (53) effectue 19 prélèvements vaginaux sous Norquentiel :

- sur 10 de ces prélèvements faits à des dates variables dans le cycle, il trouve une cytologie de "type oestrogénique prolifératif".

- sur les 9 autres prélèvements, tous faits après le 18e jour du cycle il obtient un aspect mixte oestro lutéinique.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de renseignements concernant les modifications vaginales sous les progestatifs seuls utilisés en "mini-dose".

En conclusion :

Nous pouvons dire qu'avec la première sorte de pilules (pilule classique) les modifications vaginales dépendent des dosages respectifs de progestatif et d'oestrogène : plus il y a d'oestrogène dans le produit, moins l'épithélium vaginal tend à devenir atrophique et moins les index éosinophilique et caryopycnotique sont bas.

Dans le traitement séquentiel, la cytologie vaginale reflète pendant la première partie du cycle l'action folliculinique de l'oestrogène auquel elle est soumise, dans la seconde partie du cycle on obtient une action folliculino- lutéale avec baisse des indices, comme on pouvait s'y attendre vu l'addition du corps progestatif dans la médication.

3 - MODIFICATIONS DU COL UTERIN ET EN PARTICULIER DE LA GLAIRE CERVICALE SOUS LES DIFFERENTS ANTICONCEPTIONNELS

a) - Sous les pilules classiques :

ANOVLAR : MAGNIER (50) trouve à l'examen de femmes soumises à ce

corps, une glaire : - peu abondante,
- de filance presque nulle,
- très peu perméable aux spermatozoïdes

OVARIOSTAT : VILLEDIEU (100) expérimente l'ovariostat sur une durée d'un an, il obtient :

- une glaire cervicale :
  . soit totalement absente,
  . soit nettement moins abondante que normalement,
- de toute façon très filante, lorsqu'elle existe.

PLANOR : pour SOUTOUL (92) sous l'influence de ce produit, la glaire devient très perturbée, plus visqueuse et plus riche en éléments cellulaires que normalement.

ACONCEPT : NETTER signale simplement dans son rapport sur ce produit que la "glaire était collante et sèche", donc de type progestinique (67).

METRULENE - VILLEDIEU (97) obtient avec ce corps :
- une glaire cervicale épaisse et non filante.

ZANARTU cité par FERIN (23) étudie la glaire cervicale sous l'action du CONOVID et du LYNDIOL 5; il obtient plus ou moins rapidement un mucus de type lutéal.

Il pratique des tests post coïtaux à divers moments du cycle et constate qu'on ne trouve aucun spermatozoïde mobile au delà du 12e jour, avant le 12e jour, il ne retrouve que dans peu de cas des spermatozoïdes mobiles, ceux-ci ne migrent jamais massivement.

NORACYCLINE : LEMTIS (46) rapporte une observation troublante : après traitement par la noracycline, la glaire cervicale aurait très nettement augmenté, le bouchon muqueux se troublant parfois. Les auteurs ne donnent pas d'explication à ce fait.

b) - Traitement séquentiel :

ESTIRONA ou SEQUEENS

NETTER (69) étudiant ce produit chez 59 malades sur 124 cycles ne donne pas une véritable description de la glaire mais note cependant que "3 malades se sont plaintes de leucorrhées glaireuses abondantes entre le 10e et le 20e jour."

NORQUENTIEL :

La glaire a été ici particulièrement bien étudiée :

VILLEDIEU (99) note de façon constante des modifications très nettes de la glaire sous l'effet de ce corps :

Elle devient :
- extrèmement abondante,
- très filante,
- et cristallise typiquement en fougère.

Dans les derniers jours du traitement, elle perd sa filance et devient peu abondante.

Ces modifications de la glaire sont même ressenties comme une gène pour de nombreuses femmes par les leucorrhées qu'elles entraînent.

De plus lors de ces traitements, l'orifice cervical est dilaté et présente un aspect pseudo ovulatoire net :

MATHIEU (53) est entièrement de l'avis de VILLEDIEU,

PALMER aboutit aux mêmes résultats, il précise que :

. vers le 8e jour du traitement le col est entrouvert,

. vers le 14e jour, il s'ouvre largement,

. et vers le 21e jour, donc après adjonction de la noréthindrone à l'oestrogène, le col est fermé.

c) - "Mini dose" de progestatif seul :

NACENYL :

MARTINEZ, cité par SOUTOUL (93) ne donne pas de description véritable, de la glaire sous ce produit, mais signale seulement après avoir pratiqué

des tests post coïtaux que les modifications du mucus cervical l'avaient rendu "inhabitable".

Pour ce genre de pilule ce serait là, la cause du succès contraceptif.

En Conclusion :

Nous voyons qu'avec le premier type de pilule (pilule classique) pratiquement toutes les observations s'accordent pour trouver une glaire peu abondante, collante; la noracycline fait exception.

Avec les traitements séquentiels au contraire, on trouve une glaire extrêmement abondante, filante, parfois même cause de gène.

Enfin avec la pilule "mini dose" de progestatif seul, les modifications de la glaire ont un rôle primordial puisqu'elles seraient un facteur dominant du succès contraceptif en s'opposant à la pénétration des spermatozoïdes, ceci étant d'autant plus important que nous avons vu dans un chapitre précédent que là il n'y avait pas obligatoirement blocage de l'ovulation.

4 - MODIFICATIONS DES GLANDES MAMMAIRES SOUS ANTICONCEPTIONNELS :

Il ne semble pas qu'elles aient été étudiées très précisément jusqu'à ce jour.

D'après les données de la littérature ces modifications lorsqu'elles existent, surviennent dans les premiers mois du traitement et disparaissent en général en le poursuivant :

Il s'agit le plus souvent de tension mammaire parfois gênante, mais l'appréciation de ce signe varie selon les auteurs, selon les produits utilisés ,de toute façon lorsque ces symptomes existent ils surviennent dans un pourcentage peu important de cas.

Pour RAVINA (86), ils seraient dus aux oestrogènes entrant dans la "pilule" pour VILLEDIEU au contraire ceci n'est pas évident, puisqu'il note "la glande mammaire présente une indifférence complète aux oestrogènes, en particulier chez la femme ayant allaité".

oOo

ACTIONS IDENTIQUES DE L'ETHINYL-OESTRADIOL ET DU MESTRANOL

	ENDOMETRE TUBES	ENDOMETRE CHORION	CROISSANCE DE L'UTERUS	SEINS	OVAIRES
ETHINYL-OESTRADIOL	- rectilignes - calibre petit ou moyen - lumière régulière arrondie - rares mitoses - glandes non sécrétoires	Plus ou moins oedémateux	Augmentation du volume de l'utérus	Inhibition de la lactation	Suppression de l'ovulation : - atrésie folliculaire, - pas de corps jaune
MESTRANOL	idem	idem	idem	idem	idem

- VIII -

MECANISMES D'ACTION DES ANTICONCEPTIONNELS

Si l'efficacité des anticonceptionnels est certaine, le mode d'action exact de ces produits est encore sujet à discussion, nous envisagerons dans ce chapitre les mécanismes actuellement invoqués pour expliquer le mode d'action de ces corps, ceci pour les trois variétés de produits commercialisés.

Des travaux importants ont été consacrés à cette étude au cours de ces dernières années, ils semblent tous aboutir aux mêmes conclusions, à savoir l'action de ces produits sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

I - MECANISMES D'ACTION DE LA PILULE CLASSIQUE

Dans sa composition entrent un progestatif, différent selon les spécialités, et un oestrogène synthétique qui est soit de l'ethinyl-oestradiol, soit du mestranol, cette pilule est le plus souvent absorbée du 5e au 25e jour du cycle, ses modes d'action paraissent être les suivants :

a) - Suppression de l'ovulation :

Comme le prouvent :

- l'absence de grossesse,
- la chute des taux de stéroïdes ovariens portant tant sur les oestrogènes que sur le pregnandiol,
- l'aspect des ovaires examinés soit au cours de laparotomies, soit au cours de biopsies qui montrent l'absence de corps jaune et de follicules naturés.

Les modifications de l'endomètre
sous l'influence des différents progestatifs de synthèse utilisés seuls

	Tubes glandulaires	Sécrétion	Chorion	Vaisseaux spiralés
- Acétate de chlormadinone 2 mg.	Rares - rectilignes petits calibres	- pas de sécrétion ou légère activité sécrétoire	abondant aspect déciduiforme parfois	Pas de vaisseaux spiralés
4 mg.	Tubes au repos	pas de sécrétion	pas d'aspect déciduiforme	
- Noréthynodral	3/4 des cas St. folliculiniques 1/4 des cas St. folliculiniques intermédiaires			Pas de vaisseaux spiralés
Norothistérone ou Noréthyndrone	Stade d'imprégnation oestrogénique faible	pas de sécrétion		Pas de vaisseaux spiralés
- Diacétate d'Ethynodiol. Traitement court.	Béants - rectilignes épith. normal en hauteur noyaux souvent pycnotiques	diminuée	- Oedémateux - rare décidualisation	Pratiquement inexistant.
traitement prolongé.	absence de Muqueuse			
- Lynestrénol	atrophie endométriale		d'abord lache et oedémateux puis aspect pseudo-décidual	
- Norgestriénone	Muqueuse très atrophiée absente souvent, parfois st. folliculiniques hypoplasique	Sécrétion très rare		

Pour expliquer cette inhibition ovarienne sous anticonceptionnels.

Deux théories s'affrontent :

1) - une action directe de ces produits sur les ovaires.

Celui-ci devenant incapable de répondre aux gonadotrophines endogènes (CHEVALIER 16).

2) - Mais cette théorie tend de plus en plus à être évincée par la seconde, plus récente, qui fait intervenir l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire des releasings factors : les oestrogènes du produit supprimeraient la production de (FSH RF) et les gestagènes s'opposeraient à la sécrétion de (LH-RF) (JAYLE, 43), il n'y aurait donc pas ainsi de décharge ovulante de LH, or nous l'avons vu dans un chapitre précédent, cette décharge est nécessaire au déclenchement de l'ovulation.

Dans cette théorie, les points d'impact des oestrogènes et des progestatifs seraient l'éminence médiane et le centre préoptique de l'hypothalamus.

b) - Transformation de l'endomètre :

Nous avons vu précédemment qu'avec ces pilules, l'endomètre est toujours fortement modifié, en général la muqueuse utérine passe rapidement du stade proliferatif à un stade secrétoire incomplet, l'endomètre étant souvent hypoplasique, il est logique de penser que ces modifications peuvent être un obstacle à la nidation de l'oeuf.

c) - Modification de la glaire cervicale :

Sous l'influence de ces pilules, la glaire devient peu abondante, collante, on conçoit aisément que ces modifications de la glaire soient un obstacle à l'ascension des spermatozoïdes et donc à la fécondation de l'ovule.

d) - Enfin, certains auteurs parlent même d'une action de ces produits sur la mobilité et la sécrétion tubaires.

II - MECANISME D'ACTION DES ANTICONCEPTIONNELS EMPLOYES EN TRAITEMENT SEQUENTIEL.

Avec ce procédé, l'oestrogène est d'abord donné seul, soit du 5e au 15e jour, soit du 5e au 20e jour du cycle, puis le progestatif est ajouté à l'oestrogène du 16e au 25e jour, ou du 21e au 25e jour.

Ici donc, c'est l'oestrogène qui joue le plus grand rôle, il est démontré en effet que l'oestrogène peut à lui seul inhiber l'ovulation.

Il semble donc que l'oestrogène agisse en tant qu'antagoniste de FSH - RF donc au niveau de l'hypothalamus.

Pour certains (VILLEDIEU, 99) l'oestrogène agirait aussi directement au niveau de l'ovaire, mais cela n'est pas prouvé.

Dans le traitement séquentiel, le rôle du progestatif n'est pas d'inhiber l'ovulation mais seulement d'empécher l'hyperplasie de l'endomètre.

Là aussi l'endomètre subit des transformations qui peuvent empécher la nidation de l'oeuf; nous avons vu en effet qu'avec cette méthode l'endomètre passait rapidement à un stade sécrétoire, précoce et qu'on ne trouvait jamais d'atrophie de la muqueuse.

Dans les traitements séquentiels la glaire cervicale n'intervient pas pour empécher la fécondation au contraire, elle est très abondante, filante et même parfois gênante.

Il y a donc avec cette méthode un "verrou de moins" pour empécher la fécondation.

III - MECANISME D'ACTION DES ANTICONCEPTIONNELS "MINI DOSE" de PROGESTATIF SEUL :

Il s'agit du NACENYL :

Nous avons vu qu'avec ce produit :

a) - il ne semblait pas y avoir d'inhibition de l'ovulation,

b) - l'endomètre évolue de façon très variable, si bien qu'on ne peut conclure à l'impossibilité de la nidation par modification de la muqueuse,

c) - seules les modifications de la glaire cervicale peuvent expliquer l'effet anticonceptionnel du produit, ces modifications étant telles, qu'elles empêchent l'ascension des spermatozoïdes et par conséquent la fécondation de l'ovule.

Avec cette dernière méthode, il n'ya donc 'qu'un verrou" pour empécher la conception.

Nous insisterons sur la nécessité de commencer le traitement le 1er jour du cycle, pour GUEGUEN, il faudrait 8 jours d'administration avant que cette méthode ne devienne surement efficace.

oOo

- IX -

CONCLUSION

Ce travail constitue une mise au point des connaissances actuelles sur les anticonceptionnels.

I - Parmi les nombreux corps utilisés dans un but contraceptif, on distingue essentiellement :

1) - les oestrogènes au nombre de deux : l'éthinyl oestradiol et le Mestranol.

2) - les progestatifs, beaucoup plus nombreux :

Ces produits sont administrés selon 3 types de méthodes :

a) - la pilule dite "classique"

b) - le traitement séquentiel,

c) - la méthode des "mini-doses" de progestatif seul.

II - Les effets sur l'endomètre sont très variables, suivant les produits utilisés et selon les auteurs. De plus les descriptions des biopsies sont souvent peu précises, tout ceci rend la synthèse difficile. Nous dirons cependant, que dans tous les traitements employant la "pilule", il semble assez fréquent que l'on obtienne un passage rapide et prématuré au stade sécrétoire avec souvent un endomètre un peu atrophique, mais encore une fois, les résultats sont très variables; aussi nous semble-t-il plus intéressant de conclure l'étude des biopsies en les classant en climat oestrogénique ou progestatif prédominant; ainsi avec l'OV 28, climat plutôt oestrogénique. Avec le Metrulène, climat progestatif prédominant, avec l'Ovulène, climat mixte, mais pour certains produits le climat est difficile à déterminer (Aconcept).

Dans les traitements séquentiels (qui sont nettement moins employés, sauf peut être dans les pays anglo-saxons), les biopsies endométriales montrent en général d'abord un effet oestrogénique, puis soit un effet folliculo-lutéinique, soit un effet oestrogénique intermédiaire; on ne trouve jamais d'aspect atrophique.

Enfin avec la mini dose de progestatif seul, les aspects endométriaux sont des plus variables.

Tous les auteurs s'accordent et ceci quelle que soit la méthode employée, pour trouver un retour rapide à la normale de la muqueuse endométriale dans les 2 ou 3 premiers cycles suivant l'arrêt du traitement.

III - Les effets sur l'ovaire sont variables avec les différents produits :

- avec la pilule classique le blocage de l'ovulation semble constant et certain,

- par contre, lorsqu'il s'agit de traitement séquentiel ou de "mini-dose" de progestatif seul, le blocage de l'ovaire n'est pas toujours évident,

- en ce qui concerne le vagin, nous pouvons dire qu'avec la pilule classique les modifications vaginales dépendent des dosages respectifs de progestatif et d'oestrogène entrant dans le produit, plus il y a d'oestrogène, moins l'épithélium vaginal tend à devenir atrophique et moins les index éosinophiliques et caryopycnotiques sont bas.

Dans les traitements séquentiels, pendant la première partie du cycle, la vagin reflète l'action oestrogénique du produit, dans la deuxième partie du cycle, c'est-à-dire après adjonction de progestatif, on obtient une action folliculo-lutéinique avec baisse des indices.

- la glaire cervicale subit des modifications importantes dans les trois méthodes :

. avec la pilule classique, elle devient le plus souvent peu abondante et collante,

. dans les traitements séquentiels, elle est au contraire extrèmement abondante, filante et souvent même une cause de gène pour les femmes,

. avec les mini doses de progestatif seul, la glaire est très peu abondante, très visqueuse et elle est la cause essentielle de l'effet contraceptif du produit.

- Les effets des anticonceptionnels sur les glandes mammaires ont été peu étudiés; lorsqu'on trouve des modifications, il s'agit plutôt de tension mammaire et ces troubles disparaissent en général après quelques mois de traitement.

IV - Les mécanismes d'action des produits anticonceptionnels sont encore incomplètement connus, mais il semble que l'on ait beaucoup progressé ces dernières années dans leur recherche, en montrant l'action des oestro progestatifs sur l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire des releasing-factors.

. l'action directe des anticonceptionnels sur l'ovaire est discutée,

. enfin à ces deux mécanismes inhibant l'ovulation, viennent s'ajouter des modifications de l'endomètre s'opposant à la nidation, et les modifications de la glaire cervicale s'opposant à l'ascension du spermatozoïde et à la fécondation de l'ovule par ce dernier.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. ORCEL

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - BAUDET J.H.

La contraception clinique
La Presse Médicale 1, 22 juin 1968

2 - BAYOT D.

Expérimentation d'un complexe anti ovulatoire
Ars medici, vol.23, n°11, novembre 1968

3 - BENOIT-GOYOT J. L.

Aspect chimique des contraceptifs stéroïdiques
Chimie thérapeutique 1967, 2, 383-394

4 - BERNARD I., FIZ G., TAHIRI H.

Etude climique de l'association acétate d'éthinyl nortestestérone et d'éthinyl oestradiol (SH 639)
Comptes rendus de la Société Française de gynécologie
n°1, janvier 63, 33, 1, 43

5 - BERNARD I., VILLAR J.

Notre expérience thérapeutique d'un nouvel oestro-progestatif de synthèse, le FO 080 CB
Gazette des Hopitaux, n°33, 30 nov. 67, P. 1443-1454

6 - BERNARD I.

Comparaison climique des nouveaux progestagènes
Gynécologie pratique n°5, 1962

7 - BERNARD I.

Nouvel oestro-progestatif FH 122 A (stédiril)
Bordeaux médical, août 1968, 1ere année, n°8, p. 1492

8 - BOCKNER V.

The contraceptive pill : a clinical evaluation of its long term use.
Med. J. Australia 1963, vol. 50, p. 809-812

9 - BONHOMME J. et LEMAIRE J.

Etude clinique d'une nouvelle association oestro-progestative
Vie Médicale 48 : 1851-1864, dec. 1967

10 - BORGLIN N.

Inhibitory effect of lynestrenol and lyndiol on human ovarian function
International J. Am. Fertility 9, 29-34,1964

11 - BORY R., CAPLIER P., JAMES M.

Etude clinique d'un nouveau progestéronique : l'acétate de 6 alpha méthyl 17 alpha hydroxyprogestérone
Thérapie, 1962, XVII, 227-232

11 bis - BOURY-HEYLER Cl., COHEN J.

"Physiologie gynécologique"
Edition Masson et Cie, 1968

12 - BRINBERG Ch.

Amer. J. Obstet. et gyn.
Vol. 54, n°5, nov. 67, p. 855

13 - CARBIA M.D.E., MARIO LOPEZ-LLERA

American journal of obstet et gyn.
102, n°7, p.1029-1&34,1968

14 - CARY I.

Symposium sur les récentes acquisitions concernant les stéroïdes ovariens et synthétiques et le contrôle de la fonction ovarienne
Sydney, oct.1964
1 vol. Shearman R.P., Edit. Université de Sydney (224-232) 1965

16 - CHEVALIER G.

Mode d'action et effets biologiques des stéroïdes inhibiteurs de l'ovulation
La Presse Médicale 75, n°11, 4 mars 1967, p. 533-537

17 - CHEVALIER G.

L'inhibition de l'ovulation par les progestatifs de synthèse
Vie Médicale 48-58, nov. 67, p. 1417-1429

18 - CHOISY Henri

Les progestatifs de synthèse
Annales médicales de Reims, 1968, V, p.135-142

19 - COHEN J.

La revue de médecine nov. 1965
Bilan des effets biologiques et chimiques des inhibiteurs de l'ovulation utilisés en administration prolongée aux USA

20 - COLIN R.

Notre expérience clinique du diacétate d'éthynodiol, isolé ou associé à doses variables au mestranol
Gynec. Obstet. 65 (537-543), 1966

21 - DOSSIER DE L'ETHINYL OESTRADIOL

Bibliographie des Laboratoires Roussel
Chap. Physiologie

22 - DECOURT J. et MAUVAIS JARVIS P.

L'inhibition ovarienne thérapeutique
Bull. Acad. Nat. Med. (Paris)
149, n°14, 15288, 1965

23 - FERIN J.

Les progestatifs de synthèse comme inhibiteurs de l'ovulation ou de la conception
Colloque de la Soc. Nationale pour l'étude de la stérilité et de la fécondité. Masson edit. Paris 1965

24 - FERIN J.

Efficacité comparée des diverses substances oestrogènes chez la femme
Gyn. et obstet (supplement) T.I., n°5, 1949, p.462

25 - FERIN J.

Les critères endométriaux de l'action progestinique
Bruxelles Med. 1955, p.35, 2234-2242

26 - FLORENTIN P., HARTEMANN J., DELLESTABLE, PARACH R.

Annales médicales de Nancy, p.243
"Aspect histologique de l'endomètre au cours de l' administration de deux associations oestro-progestatives à base d'éthynodiol diacétate utilisées dans un but contraceptif.

27 - GARCIA, PINCUS et ROCK J.

American J. Obstet et gynec. Janvier 1958
75, n°1, 82-97

28 - GELLER S.

Le blocage thérapeutique de l'ovulation
Atomes n°235, sept. 1966

29 - GENET, GUEGUEN

Bulletin fed. Soc. Gyneco. Obstet
T. 16, 4, 393, nov. dec. 1964

29 bis - GHNASSI , J. P. et MARVAIS JARVIS P.

Le rôle de l'hypothalamus dans le controle de l'ovulation
La Vie Médicale 48, 58, nov. 1967

30 - GOIRAN J. P.

Effets du lynestrenol sur la muqueuse utérine
Thèse Paris 1965

31 - GOIRAN J. P.

E. M. C., gyneco, 1er tome 85 A10 , p. 1

32 - GOLDZIEHER J. W., MARTINEZ-MANAUTO J., LIVINGTON

The use of sequentiel oestrogen and progestin to inhibit fertility
Western J., sing. 71, 187, 1963

33 - GOLDZIEHER J. W.

Newer drugs in oral contraception
Med. Clin. N. Amer. 48, 529-545, 1964

34 - GRASSET et GAUTHIER

Compte rendus de la Société Française de gynécologie
Séance du 11 novembre 1963

35 - GRASSET J.

Méthodes de contrôle de la contraception par les médications gestagènes oestrogènes orales
Livre Jubilaire offert au Dr. J. DALSALD
Masson et cie, Paris 1966

36 - GRASSET J. et GAUTHIER

La Presse Médicale, n°1, 6 janvier 1962, p. 9-12

37 - GRASSET J.

L'hôpital Mai 63, 738 Bis
Caractéristiques de quelques stéroïdes et leur utilisation en thérapeutique.

38 - GROUPE SCIENTIFIQUE DE L'O/M/S

Gazette des hôpitaux n°27, 30 sept. 66, p. 1248

39 - GUEGUEN J.

Mode d'emploi de la pilule
G. M. de France, Tome 75, n°26, du 25.X.63

40 - HARTEMANN J. et DELLESTABLE

Bull. de la fédération des sociétés de gynec. et d'obstet
T. 16, 1964, n°5, p. 594-601, Masson et Cie

41 - HAZARD, CHEYMOL, LEVY, BOISSIER, LECHAT

Manuel de pharmacologie (Masson) 1969

42 - HONTELA S.

Bull. de la Fédération des Soc. de Gyneco. et d'obstet
19.2, p. 101-105, avril mai 1967

43 - JAYLE

Therapie, 1968, XXIII, p. 201-221

44 - JECCOATE et HARGREAVES

British medical journal n°4606, 1949, p. 664

45 - LABATUT

Action des oestrogènes sur la cytologie du frottis vaginal
Thèse Paris 1946

46 - LEMTIS H.

Gerburtsh V. Fravenheilk (Allemagne)
27, 11, 1, 113, (1967)

47 - LEPAGE F., et LAVAL Cl.

Gazette médicale - Supplément thérapeutique
Tome 76, n°4, du 5 fev. 1969
Contribution à l'étude d'un ovarioplégique d'utilisation continue".

48 - LEVRIER M.

Etude clinique et tolérance biologique d'une association oestro-progestative.
Bordeaux médical n°9, sept. 1968, p. 1702

49 - LINTHORST G.

A new progestogen estrogen combination for gynecologic therapy and contraception
International Journal of fertility
11 : 35-45, janv. Mars 1966

50 - MAGNIER P.

Gyneco pratique n°1, 1968
Etude clinique et thérapeutique d'une association d'acétate d'éthinyl nortestostérone et d'éthinyl oestradiol.

51 - MAGNIER P.

Incidents endometriaux provoqués par les norstéroïdes employés seuls
Congrès de I.F.A., Rio 1962

52 - MARTINEZ-MANAUTAU J., CORTEZ W., GINER J., AZNAR R., CASASOLA J. and RUDEL H.W.

Low doses of progestagen as an approach to fertility control
Fertil. and Steril 17, 49, 1966

53 - MATHIEU

Expertise clinique du L.G.335
n°1151, bibliographie du Norquentiel, Laboratoire Gremy, Longuet

54 - MAUVAIS JARVIS P.

Expertise clinique et biologique d'un ovarioplégique d'utilisation continue (O.V.28)
Bibliographie des laboratoires Biosédra

55 - MAUVAIS JARVIS et DECOURT

La semaine mdes hôpitaux, n°49, 14 nov. 1964, p.2659-2669

56 - MAUVAIS JARVIS P.

Ovariostat (expertise clinique)
Bibliographie des Laboratoires Organon

57 - MAUVAIS JARVIS P., BERCOVICI J.P. et J.P. GHNASSIA

Gazette médicale de France
30, 5878-5881, 5 dec. 1967
Inhibition thérapeutique ovarienne par un oestro progestatif original

58 - MAYER et CAMENEN

Rapport d'expertise clinique
Bibliographie de l'Anovlar 21, (Laboratoires Schering)

59 - MEAN P., HURLIMANN J., GERBER E.

Bulletin Fed. Soc. Gyn. Obstet. 1963
15, (20e Congrès 421-429)
Aspects histologiques endométriaux de l'action de l'association norsteroïdes et éthinyl oestradiol.

60 - MESNARD F.

Essais cliniques d'un progestatif de synthèse : le diacétate d'éthynodiol
Bulletin de la Fédération des Soc. de Gyn. et Obstet.
Tome 17, 1965, n°2, p.189-194

61 - MIXSON W.T. et D.A. HAMMOND

American Journal of gyneco. Vol. 82, 4, p. 754-760, 1961

62 - MORICHARD R.

L'exploration cyto hormonale, p.198

63 - MORICHARD R.

La fonction lutéale. Colloque de la Société nationale pour l'étude de la stérilité et de la fécondité
Masson et Cie, Paris 1964, p.185-205

64 - NETTER, A. LAMBERT, H. YANEVA et C. PELISSIER

Revue Française d'endocrinologie clinique
VIII, 3, 231-240, Mai Juin 1967
Etude d'un nouveau progestatif de synthèse : la norgestrienone

65 - NETTER, LAMBERT, HYANEVA, SALOMON

C.R. Soc. Française Gyneco, 15 mars 1965
Notre expérience clinique d'un nouveau lutéomimétique : le diacétate d'éthynodiol.

66 - NETTER

Compte rendus d'une réunion post universitaire de "Médecine 93"
Bulletin de liaison des praticiens du val de marne
Medicus 94, nov. dec. 1968

67 - NETTER

Rapport sur l'étude clinique du CR 9030
Bibliographie des laboratoires Clevenot
p.4 et 54-55

68 - A. NETTER, SALOMON

Les progestoïdes de synthèse
Revue du Praticien 21 avril 1963, 13, n°12, p.1457-1476

69 - NETTER A. et PELISSIER

La presse médicale, 1966, 74, p.1129

70 - NETTER et PELISSIER

Comptes rendus de la Société Française de gynécologie
1.35. janvier 1966
Etude de la suppression de l'ovulation par le mestranol

71 - NETTER

Revue Française d'endocrinologie clinique
Juillet aout 1965, 6, n°4, 346-347

77 - NOTICE TECHNIQUE ROUSSEL UCLAF

Dossier laboratoire Roussel sur l'éthinyl oestradiol
15, 12, 1964, n°1178

78 - PALMER R.

La contraception orale
Les cahiers du collège de médecine des hôpitaux de Paris
30.5.1967, 8,6, 445

79 - PALMER et DE ALMEIDA MARTA

Blocage thérapeutique des ovaires par le séquentiel LG 335
n°1149, Bibliographie du Laboratoire de Norquentiel, GremyLonguet)

79 bis - PAPIERNIK-BERKHAUER EMILE

Données nouvelles sur l'ovulation
G.M. de France, Tome 75, n°13, du 5.V.1968

80 - PEETERS F.

Inhibition hormonale de l'ovulation
Scalpel 19, 12, 1964, 117, 51, 1067

81 - PINCUS G.

Le contrôle de la fécondité
Masson et Cie, 1967, p.201 et 218, et suivantes

82 - PINCUS G. et GARCIA C.R.

Metabolism 14 (344-347) supplément mars 1965
Studies on vaginal cervical and uterin histology

83 - PLATE W.P.

Semaine des Hopitaux, 43, 38, 39, 2343, 10-20 sept.1967

85 - RAMOS

Revue Francaise gyneco et obstet, 62, 9, 510-511 sept. 67

86 - RAVINA J.H.

Aspects cliniques des gestagènes oraux
Presse médicale 17 sept. 1966, 74, n°38, p.1949

87 - RICE WRAY, BECERRAC, ESQUIVEL J., MAQUEO M.

Laval Med. Vol. 38, n°5, mai 67, p. 515-525
Essai clinique d'association de lynestrenol et de mestranol (Lyndiol) comme contraceptif oral.

88 - ROCHET 1967

n°1,50 "Essai de l'activité thérapeutique du norquentiel"
Bibliographie laboratoires Gremy-Longuet

89 - SANCHEZ de RIVERA, J.G. MERLO, J.B. LLUSIA

Acta ginec. (Madrid) avril 1967, 18, 4, p.193-206

89 bis - SCHRANN B.

Les phénomènes histologiques et cytologiques de l'ovulation
Vie Médicale 48, 58, nov. 1967

90 - SCHEARMAN R.P.

Lancet 2, n°7459, p. 557-558, 12 sept. 1964

91 - SIMON P.

Etude comparative des effets dépresseurs sur l'activité ovarienne du norethynodrel et du lynestrenol.
Gynec. et Obstet. (Paris), 1964, 63, 5, 637

92 - SOUTOUL J.H.

Communication faite le 18.2.68, à la Société de Gynécologie de l'Ouest

93 - SOUTOUL J.H.

La revue médicale de Tours
n°4, p.241, 1967

94 - SOUTOUL J.H.

Communication à la Société Française de gynécologie faite le 18.12.1967

95 - STRADE H.

Current thérapeutic research
Vol. 8, n°5, mai 1966

96 - UFER-JOACHIN

Hormonothérapie en gynécologie
SPEI, Editeur Paris 1967

97 - VILLEDIEU P.

Etude clinique d'un oestro progestatif de synthèse, le F.H 080
Presse Médicale n°51, 26 nov. 1966, p.2625-2626

98 - VILLEDIEU P.

Revue du Praticien, n°1, janvier 1964
Les progestatifs de synthèse en gynécologie. Indications actuelles du Norethynodrel

99 - VILLEDIEU P.

Vie Médicale 49, Tome 10, dec.1968, p.1857
Le traitement séquentiel par les progestatifs de synthèse en gynécologie

100- VOKAER R.

Les progestatifs de synthèse
Rapport de la VII e réunion des endocrinologistes de langue francaise
Beyrout 1963, 94 903 (7)

102- VOKAER R.

Semaine des Hôpitaux, 42, 2219-2237 (1964)

103- VOKAER R. et BAYOT D

Table ronde de l'information thérapeutique, 1964, n°6

104- VOKAER R.

Enciclopedie medico chirurgicale1967, 30 A^{10}

105- VON J. SCHNOR

Souderabdruck, Aus 78, jaurg. 1966
NR 13, 5, 230-232
Uber die therapeutishe auwendung einer östrogen gestragen kom bination (AK 103) in der gynäkologeschen praxis.

oOo

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION

I - BREF RAPPEL DES DETERMINISMES DE L'OVULATION 3

II - LES DIFFERENTES METHODES DE CONTRACEPTION MEDICAMENTEUSE ORALE EMPLOYES ACTUELLEMENT 6

a) - Association d'oestrogènes et de progestatifs
b) - Progestatif seul
c) - Méthode séquentielle
d) - Méthode des mini doses de progestatif seul.

III - ACTION DES OESTROGENES 8

1 - Des oestrogènes naturels :

a) - Sur l'endomètre,
b) - Sur la sphère génitale en général

2 - Des oestrogènes synthétiques utilisés dans les produits anticonceptionnels 11

a) - Action de l'éthynil oestradiol et du mestranol sur l'endomètre,
b) - Action de l'éthynil oestradiol et du mestranol sur la sphère génirale en général,

Tableau récapitulatif

IV - ACTION DES CORPS PROGESTATIFS 17

1 - Action de la progestérone naturelle

a) - Sur l'endomètre,
b) - Sur la sphère génitale en général

2 - Action des progestatifs de synthèse sur l'endomètre 21

a) - dérivés de la progestérone :
. acétate de médroxy progestérone
. acétate de chlormadinone

b) - Les dérivés de la 19 nortestistérone
. noréthistérone
. noréthynodrel
. diacétate d'éthynodiol

Pages

c) - Les dérivés de la 3 désoxy 19 nortestostérone
. Lynestrénol

d) - Progestatifs entièrement synthétiques
. Norgestriènone

Conclusions
Tableau récapitulatif 25

2.B. - Action des progestatifs de synthèse (entrant dans la composition des anticonceptionnels) sur la sphère génitale en général : 26

1) sur les ovaires,
2) sur la glaire cervicale
3) sur le vagin

V - a) FORMULES CHIMIQUES DES CORPS ENTRANT DANS LA COMPOSITION DES OESTRO PROGESTATIFS DE SYNTHESE ET LEUR PLACE DANS LA CLASSIFICATION GENERALE. 30

1 - Les oestrogènes :

- ethynil oestradiol et mestranol

2 - Les progestatifs de synthèse : 31

A - Les dérivés de la progestérone :

. 17 alpha acétoxy progestérone
. acétate de médroxy progestérone
. acétate de chrlomadinone
. acétate de mégestrol

B - Les dérivés de la testostérone : 34

. Dimethistérone

C - Les dérivés de la 19 Nortestostérone : 34

. Norethistérone
. acétate de norethistérone
. Norethynodrel
. Diacétate d'éthynodiol

D - Les dérivés de la 3 désoxy nortestostérone : 37

. Allyloestrenol
. Lynestrenol

E - Les dérivés entièrement synthétiques : 38

. Norgestriénone

Pages

b) - LISTE DES ANTICONCEPTIONNELS ACTUELLEMENT UTILISES AVEC LEUR DOSAGE RESPECTIF, LEUR MODE D'UTILISATION ET LES PROPORTIONS RESPECTIVES D'OESTROGENES, ET DE PROGESTATIFS 40

A - Anticonceptionnels formés d'une association oestro-progestative identique, utilisés du 5e au 25e jour du cycle, 40

- Progestatifs associés à l'éthinyl oestradiol
- Produits associés au mestranol 43

B - Anticonceptionnels formés uniquement de progestatifs 46

C - Anticonceptionnels utilisés en traitement séquentiel : 47

- Produits comprenant de l'éthynil oestraniol
- Produits contenant du mestranol

D - Anticonceptionnels formés de progestatifs à dose minime et de progestatif seul. 48

Conclusions
Tableau récapitulatif 49

VI - ETUDE DES BIOPSIES D'ENDOMETRE SOUS L'INFLUENTS PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS. 50

1 - Endomètres soumis aux produits anticonceptionnels formés d'une association oestro- progestative identique du 5e au 25e jour du cycle :

- Anovlar, Planor, Enidrel, Ovulène, Metrulène
- Lyndiol 5, Ovariostat, Aconcept, OV28

2 - Traitement séquentiel : 61

- Norquentiel - Estirona

3 - Mini dose de progestatif seul : 63

- Nacenyl

Conclusions
Tableau récapitulatif 64

VII - LES MODIFICATIONS DE LA SPHERE GENITALE EN GENERAL SOUS L'INFLUENCE DES DIFFERENTS PRODUITS ANTICONCEPTIONNELS UTILISES ACTUELLEMENT 66

1 - Modifications des ovaires

a) - Association oestro progestative identique du 5e au 25e jour du cycle

Pages

b) - Traitement séquentiel
c) - Progestatif employé seul en mini dose de façon continue

2 - Modifications du vagin : 68

a) - Association oestro progestative; un comprimé identique du 5e au 25e jour
b) - Traitement séquentiel.

3 - Modifications du col utérin et en particulier de la glaire cervicale 70

a) - Sous les pilules classiques
b) - Traitement séquentiel
c) - Mini dose de progestatif seul

4 - Modifications des glandes mammaires 73

VIII - MECANISMES D'ACTION DES ANTICONCEPTIONNELS

IX - CONCLUSIONS 78

BIBLIOGRAPHIE

oOo

Pages

b) - Traitement séquentiel
c) - Progestatif employé seul en mini dose de façon continue

2 - Modifications du vagin : 68

a) - Association oestro progestative; un comprimé identique du 5e au 25e jour
b) - Traitement séquentiel.

3 - Modifications du col utérin et en particulier de la glaire cervicale 70

a) - Sous les pilules classiques
b) - Traitement séquentiel
c) - Mini dose de progestatif seul

4 - Modifications des glandes mammaires 72

VIII - MECANISMES D'ACTION DES ANTICONCEPTIONNELS

IX - CONCLUSION 78

BIBLIOGRAPHIE

oOo